



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Molekulare Mechanismen der intestinalen Peptidabsorption und ihre Bedeutung für die Entstehung einer Lebensmittelallergie“

Verfasser

Lukas Benjamin Galle

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 474

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Ernährungswissenschaften

Betreuerin / Betreuer:

Univ. Prof. Dr. Jürgen König

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Proteine	2
2.1 Proteinverdauung	3
3. Aufbau der Darmwand	4
3.1 Tight Junctions	6
4. Absorption der Produkte der Proteinverdauung	8
4.1 Absorption von Aminosäuren	8
4.2 Absorption von Peptiden	9
5. Der Peptidtransporter PepT1	10
5.1 Mechanismen der PepT1-Expression	12
5.2 Chemische Einflüsse auf den PepT1-vermittelten Transport	14
5.3 Bedeutung des PepT1 bei der Entstehung einer Lebensmittelallergie	15
6. Zellpenetrierende Peptide	16
6.1 Mechanismen der Zellpenetration:	17
7. Chylomikronen und Antigenaufnahme	21
8. Pathologische Veränderungen, welche die Barriereigenschaften der	
Epithelzellen verändern	23
9. CD23-medierte Aufnahme von Allergenen	26
10. Was ist ein Allergen?	29
10.1 Datenbanken von Allergenen	32
10.2 Kohlenhydrate als Antigene	32
10.3 Anorganische Antigene	33

11. Allergie.....	33
11.1 Allergiediagnose	34
11.2 Gründe für die Allergieentstehung	35
11.3 Umweltfaktoren.....	38
11.4 Genetik	40
11.5 Epigenetik.....	41
12. Nahrungsmittelallergien	42
12.1 IgE-medierte Nahrungsmittelallergie.....	44
12.2 Kreuzallergie / Kreuzreaktion.....	45
12.3 Nicht-IgE-medierte Nahrungsmittelallergien	45
12.4 Gemischte Allergieformen: IgE-Immunzellen-medierte Reaktionen...	48
13. Orale Toleranz	49
13.1 Peyer Plaques	51
14. Rolle der Intestinalflora	52
15. Therapie	54
16. Schlussbetrachtung	61
17. Zusammenfassung	63
18. Summary	64
19. Literaturverzeichnis.....	66

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der intestinalen Epithelzellen	5
Abb. 2: Proteinvernetzungen zwischen Epithelzellen.....	6
Abb. 3: Trizelluläre Tight Junctions	7
Abb. 4: Mechanismus der Peptidaufnahme über PepT1.....	11
Abb. 5: Invertierte Micelle	18
Abb. 6: Aufnahmemechanismen für zellpenetrierende Peptide	20
Abb. 7: Synthese der Myosin-leichte-Ketten-Kinase	24
Abb. 8: Nahrungsmittelintoleranzen und Nahrungsmittelallergien.....	43
Abb. 9: Einflüsse auf die orale Toleranz	50

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Auflistung der Aminosäuretransporter... ..	50
--	----

1. Einleitung und Fragestellung

Die Aufklärung über die Mechanismen der Peptidabsorption, ihre Auswirkung auf das Immunsystem und die Entstehung von Überreaktionen in Form von Allergien stellt eine holistische Aufgabe dar, deren Lösung eine interdisziplinäre Forschung bedingt.

Aufgrund des komplexen Zusammenspiels von Umweltfaktoren, Ernährung, Physiologie und Genetik sind die Allergieentstehung und ihre zugrundeliegenden Faktoren trotz großer wissenschaftlicher Fortschritte nicht ausreichend bekannt. Dennoch gehen Auseinandersetzungen mit dieser Problematik geschichtlich weit zurück: Erste Beschreibungen der Nahrungsmittelallergie gab es bereits im antiken Griechenland, wo Hippocrates die Reaktion auf Milchkonsum beschrieb. Anaphylaxie, eine schwere, lebensgefährliche, generalisierte oder systemische Hypersensibilitätsreaktion [Brandtzaeg, 2010 b], ausgelöst durch Konsum von Eiern und Fisch, wurde schon im 16. und 17. Jahrhundert dokumentiert [Cianferoni et al., 2009].

Allergien – und die Nahrungsmittelallergien im Speziellen – gewinnen durch ihre steigende Prävalenz weiter an Bedeutung. Bis zu 8% der Kinder und 2% der Erwachsenen leiden in westlichen Ländern an Nahrungsmittelallergien mit steigender Tendenz: sowohl die IgE-medierten, als auch die nicht-IgE-medierten Allergien befinden sich im Aufwärtstrend [Cianferoni et al., 2009].

Eine weitere negative Entwicklung ist die Tatsache, dass allergische Patienten immer häufiger gleichzeitig unter mehreren Allergien leiden. Hypersensibilisierung gegenüber Milchprodukten und Eiern, welche üblicherweise nach der Kindheit verschwindet, persistiert immer häufiger bis in die Pubertät [Kessler, 2011].

Von Bedeutung ist die Thematik rund um die Lebensmittelallergie nicht zuletzt auch deswegen, da wir uns momentan in einer Zeit des Umbruchs befinden, was das Verständnis über die Mechanismen der Allergieentstehung angeht, weil mit fortschreitendem Wissen bezüglich atopischer Krankheiten althergebrachte Herangehensweisen revidiert, mitunter sogar manche „Errungenschaften“ des westlichen Lebensstils kritisch betrachtet werden müssen.

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick des derzeitigen Wissensstandes über den Mechanismus der intestinalen Peptidabsorption liefern, die Interaktion zwischen Peptiden und dem Immunsystem beschreiben, Faktoren aufzeigen, welche letztendlich zur Ausbildung einer Allergie führen können und, auf Basis dessen, Strategien zur Prävention und Behandlung der Lebensmittelallergien vorlegen.

2. Proteine

Proteine – hochmolekulare, vielfältige Naturstoffe – kommen sowohl in tierischer als auch in pflanzlicher Nahrung vor. Zu ihren Aufgaben im Organismus zählt die Bildung von Zellstrukturen, Hormonen, Enzymen und Bestandteilen des Immunsystems.

Proteine sind Polymere, die sich aus Aminosäuren zusammensetzen, welche über Peptidbindungen miteinander verbunden sind. Proteinogene (d.h. vom Organismus für Proteinsynthese verwendete) Aminosäuren bestehen aus einer -COOH Gruppe und einer -NH₂ Gruppe am α -C-Atom, sowie aus einem je nach Molekül individuellen Rest.

Man unterteilt Aminosäuren hauptsächlich nach ihren chemischen Eigenschaften (aliphatische, basische und saure Aminosäuren) und nach ihrer Essentialität (essentielle, bedingt essentielle und nicht essentielle Aminosäuren).

In der Nahrung dominieren die L-Aminosäuren; ihre D-Isomere kommen nur selten, hauptsächlich durch die Anwesenheit von Bakterien, vor.

Proteine können ihres chemischen Aufbaus entsprechend in einfache (z.B. Lactalbumin) und komplexe, mit Nicht-Protein-Gruppen verbundene Proteine (z.B. Hämoglobin) eingeteilt werden.

2.1 Proteinverdauung

Um Proteine für den Körper aufnehm- und verwertbar zu machen, müssen sie zunächst im Zuge der Verdauung von eiweißspaltenden Enzymen, sogenannten Proteasen, aufgespalten werden.

Die erste Form der Proteinhydrolyse findet im Magen statt: Magensäure und Pepsin setzen hier erste Peptide frei. Für den Körper ist dieser Vorgang nicht essentiell; so leben beispielsweise Menschen mit Gastrektomie ohne Beeinträchtigung der Proteinversorgung.

Der Chymus (partiell verdauter Nahrungsbrei) gelangt anschließend in den Dünndarm, wo sein pH-Wert angehoben wird und er mit Enzymen des Pankreas interagiert. Zu diesen Enzymen zählen die Endopeptidasen Trypsin, Chymotrypsin und Elastase. Im Zuge der Proteolyse entstehen Oligopeptide (Verbindungen aus bis zu zehn Aminosäuren), welche von Aminopeptidasen und Carboxypeptidasen weiter abgebaut werden.

Produkte der Proteinspaltung werden entlang des Dünndarms absorbiert, jedoch kann es unter bestimmten Bedingungen auch im Colon zur Aufnahme dieser Verbindungen kommen. So wird etwa durch enteropathogene *E. coli* in Dickdarmzellen die Expression des Peptidtransporters PepT1 über den Transkriptionsfaktor Cdx2 induziert [Nguyen et al. 2009]. Der Organismus ist außerdem in der Lage, über Kompensationsmechanismen die Proteinversorgung zu gewährleisten. In Patienten mit Kurzdarmsyndrom kompensiert die vermehrt stattfindende Expression von PepT1 entlang des gesamten Darms die verringerte Aufnahme von Nahrungsproteinen [Ziegler et al., 2002].

Weiters besteht eine Verbindung zwischen entzündlichen Vorgängen (wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) und der gesteigerten PepT1-Expression im Dickdarm. Grund dafür ist die butyratinduzierte Expression von PepT1 über die Transkriptionsfaktoren Cdx2 und CREB [Dalmasso et al., 2008].

3. Aufbau der Darmwand

An der luminalen Seite liegt die Schleimhaut (Mucosa) mit Epithelzellen, daran schließt der Plexus submucosus, welcher von einer Ringmuskel- und einer Längsmuskelschicht umgeben ist, zwischen denen der Plexus myentericus liegt. Über der Längsmuskelschicht befindet sich die Außenwand des Darms, die Serosa, welche an der basolateralen Seite des Körpers positioniert ist.

Die Darmschleimhaut (Mucosa) setzt sich aus einem einschichtigen Epithel, einer Bindegewebsschicht (Lamina propria mucosae) und einer Muskelschicht (Lamina muscularis mucosae) zusammen.

Das intestinale Epithel besteht aus einer einzelligen Schicht von Enterocyten und Becherzellen, welche die zugleich größte und wichtigste Abgrenzung des Körpers gegen externe Umwelteinflüsse darstellt. Als selektiv permeable Barriere ermöglicht sie es, über zwei Wege Nährstoffe, Elektrolyten und Wasser in den Körper aufzunehmen: transzellulär (durch die Zellen hindurch) und parazellulär (durch die Zellzwischenräume). Intraluminale Toxine, Antigene und Darmflora dagegen werden effektiv an der Penetration – und damit Aufnahme in den Körper – gehindert [Groschwitz et al., 2009].

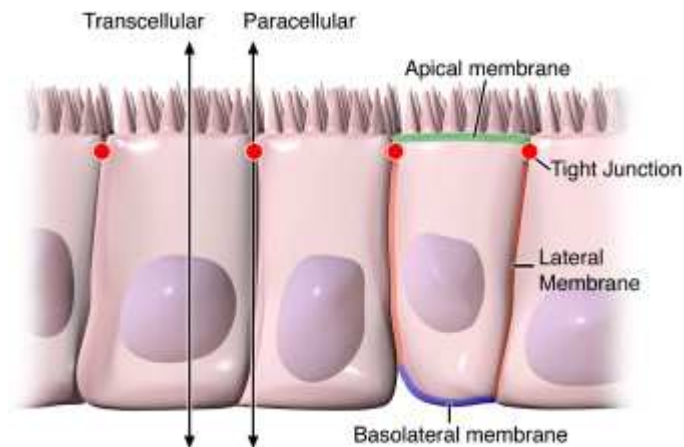


Abb. 1: Schematische Darstellung der intestinalen Epithelzellen [Groschwitz et al., 2009]

Das Epithel gewährleistet seine selektive Barrierefunktion durch komplexe Proteinvernetzungen, die aneinandergrenzende Zellen mechanisch verbinden und somit den interzellulären Raum verschließen. Dieses Proteinnetzwerk besteht aus drei adhäsiven Komplexen: den Desmosomen, den Adherens Junctions und den Tight Junctions. Sie interagieren extrazellulär mit Nachbarzellen und intrazellulär mit Adapterproteinen, welche mit dem Cytoskelett verbunden sind [Groschwitz et al., 2009].

Desmosomen bestehen aus Cadherinen, Desmoplakin, Plakoglobin und Plakophilin. Ihre vordergründige Funktion ist die Aufrechterhaltung der Zelladhäsion [Garrod, 2010].

Adherens Junctions bestehen aus dem Transmembranprotein E-Cadherin und den intrazellulären Komponenten p120-Catenin, α -Catenin und β -Catenin, welche die Adherens Junctions mit dem Cytoskelett verbinden, sowie aus Nectin-Afadin-Komplexen. Sie sind verantwortlich für die Verbindung von Zellen, aber auch für die Erhaltung der Zellpolarität, die Regulierung der epithelialen Migration und die Proliferation [Hartsock et al., 2008, Groschwitz et al., 2009].

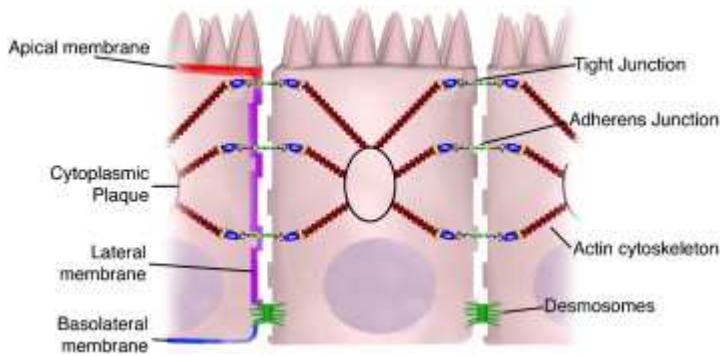


Abb. 2: Proteinvernetzungen zwischen Epithelzellen [Groschwitz et al., 2009]

3.1 Tight Junctions

Tight Junctions sind bandartige Verbindungen zwischen den Epithelzellen. Ihre Aufgabe ist das Unterbinden der passiven parazellulären Aufnahme von ungewünschten hydrophilen Molekülen aus dem intestinalen Lumen [Peuhkuri et al., 2010]. Sie sind deswegen ein elementarer Faktor bei der Aufnahme von Allergenen aus der Umwelt.

Die durch Tight Junctions formierte semipermeable Barriere besteht aus 4 Familien von Transmembranproteinen: Occludin, Claudinen, Junctional Adhesion Molecules und Tricellulin. Intrazelluläre Domänen interagieren ähnlich denen der Adhärenz Junctions mit Gerüstproteinen, Adapterproteinen und Signalkomplexen um die Cytoskelettbindung, die Zellpolarität, Signalweitergabe und Vesikeltransport zu regulieren [Groschwitz et al., 2009].

Am Berührungspunkt zweier Zellen befinden sich die bizellulären Tight Junctions; am Berührungspunkt dreier Zellen, wo bizelluläre Tight Junctions ihr Netzwerk basolateral vergrößern, liegen die trizellulären Tight Junctions. Letztere weisen aufgrund ihrer zentralen tubulären Öffnung eine erhöhte Permeabilität gegenüber den bizellulären Tight Junctions auf [Ikenouchi et al., 2005].

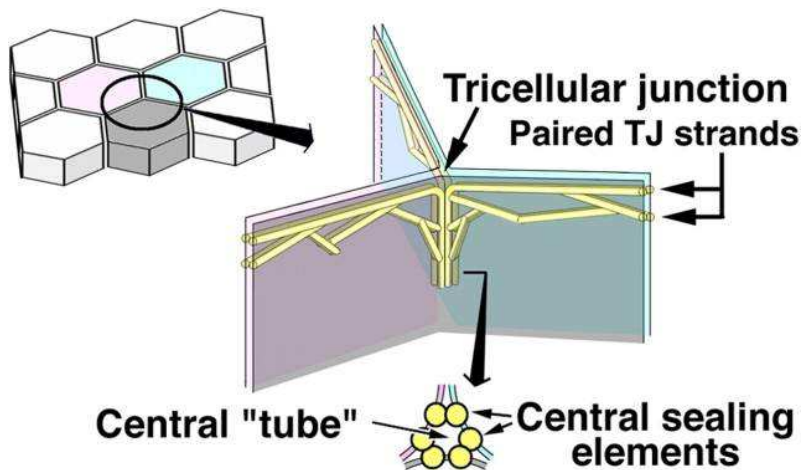


Abb. 3: Trizelluläre Tight Junctions [Ikenouchi et al., 2005]

Van Itallie et al. ermittelten zwei Radien ($\sim 4\text{\AA}$ bzw. $\sim 6,5\text{\AA}$) und einen "größenunabhängigen Pfad". 4\AA beziehen sich dabei auf sogenannte "kleine Poren", womit möglicherweise bizelluläre Poren gemeint sind. Der größenunabhängige alternative Weg ist vermutlich jener durch die größeren trizellulären Tuben [Van Itallie et al., 2008].

Tight Junctions nehmen laut Yu Moleküle bis zu einer Größe von 500 Dalton auf [Yu et al., 2011]. Unklar ist hier, ob die seltenen größeren trizellulären Poren miteinbezogen wurden.

Krug et al. andererseits geben für die kleinen bizellulären Poren eine Aufnahmekapazität bis zu 20 kDa an [Krug et al., 2009].

Die unterschiedlich angegebenen Molekülgrößen, welche durch die Tight Junctions gelangen können, hängen möglicherweise auch mit dem variablen Porendurchmesser zusammen, der dadurch entsteht, dass die Tight Junctions mit dem Cytoskelett verbunden sind.

Aufgrund ihres vergleichsweise seltenen Vorkommens tragen die großen trizellulären Poren nur zu 1% der parazellulären Ionenpermeabilität bei. Sie sind jedoch imstande, große Moleküle aufzunehmen [Krug et al., 2009] und damit für die Aufklärung, wie allergene Peptide in den Körper gelangen, von besonderem Interesse.

Permeabilitätssteigerung kann sowohl durch Störung des Occludins [Wan et al., 1999], der Claudine [Mrsny et al., 2008] als auch der Junctional Adhesion Molecules [Groschwitz et al., 2009] herbeigeführt werden.

Tricellulin, welches zum Großteil in den trizellulären Tight Junctions vorliegt, mindert bei dessen Reduktion die Barriereleistung der Epithelwand und bringt eine Permeabilitätssteigerung mit sich [Ikenouchi et al., 2005].

Eine Reihe von Cytokinen beeinflussen die Funktion der Tight Junctions, darunter Interleukin-0, -1, -3, -4, Tumornekrosefaktor α und Interferon- γ [Förster, 2008].

4. Absorption der Produkte der Proteinverdauung

Neben der passiven parazellulären Aufnahme gibt es transzelluläre Transportmechanismen, welche die aktive Absorption von Nahrungsproteinen durch die Zellen hindurch ermöglichen.

Dabei stehen, je nach Substrat, unterschiedliche Transportsysteme zur Verfügung. Transportsysteme sind Proteine, die ein Substrat erkennen, binden und über die Zellmembran hinweg verlagern können [Gilbert et al., 2008].

4.1 Absorption von Aminosäuren

Aminosäuren können durch eine Vielzahl von Aminosäuretransportern, welche sich in ihrer Substratspezifität und Transportmechanismen unterscheiden, entlang des Intestinaltrakts aufgenommen werden.

Im Folgenden einige Beispiele für Aminosäuretransporter:

Spezifisch für basische Aminosäuren: rBAT, CAT1 und CAT2, y^+ LAT1 und y^+ LAT2.

Für neutrale: B⁰AT und LAT1

Für anionische Aminosäure: EAAT3 [Gilbert et al., 2008]

Aminosäuretransporter werden in Systeme unterteilt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die derzeit bekannten Transporter.

System	cDNA	SLC	Amino Acid Substrates	Analogues	Affinity	Mechanism	Ions	Expression*
A	SNAT2	SLC38A2	G,P,A,S,C,Q,N,H,M	MeAIB	Medium	S	Na ⁺	Ub
	SNAT4	SLC38A4	G,A,S,C,Q,N,M,AA ⁺	MeAIB	Medium	S	Na ⁺	K
ASC	ASCT1	SLC1A4	A,S,C	Cysteic acid	High	A	Na ⁺	K
	ASCT2	SLC1A5	A,S,C,T,Q		High	A	Na ⁺	K, I (AM)
asc	4F2hc/asc1	SLC3A2/SLC7A10	G,A,S,C,T	D-AA ⁰	High	A		K
B ⁰	B ⁰ AT1	SLC6A19	AA ⁰	BCH	Low	S	Na ⁺	K, I (AM)
	B ⁰ AT2	SLC6A15	P,L,V,I,M	BCH	High	S	Na ⁺	K
B ⁰ ,+	ATB ⁰ ,+	SLC6A14	AA ⁰ , AA ⁺ , β-Ala	BCH	High	S	Na ⁺ , Cl ⁻	I (AM)
B ⁰ ,+	rBAT/b ⁰ ,+AT	SLC3A1/SLC7A9	R,K,O,cystine		High	A		K, I (AM)
β	TauT	SLC6A6	Tau, β-Ala		High	S	Na ⁺ , Cl ⁻	K (AM, BM)
Gly	XT2	SLC6A18	G		NR	NR	NR	K (AM)
IMINO	IMINO	SLC6A20	P, HO-P	MeAIB	Medium	S	Na ⁺ , Cl ⁻	K, I (AM)
L	4F2hc/LAT1	SLC3A2/SLC7A5	H,M,L,I,V,F,Y,W	BCH	High	A		
	4F2hc/LAT2	SLC3A2/SLC7A8	AA ⁰ except P	BCH	Medium	A		K, I (BM)
	LAT3	SLC43A1	L,I,M,F	BCH	Low	U		K
	LAT4	SLC43A2	L,I,M,F	BCH	Low	U		
N	SNAT3	SLC38A3	Q,N,H		Low	S	Na ⁺ (S), H ⁺ (A)	K (BM)
	SNAT5	SLC38A5	Q,N,H,S,G		Low	S	Na ⁺ (S), H ⁺ (A)	K
PAT (Imino acid)	PAT1	SLC36A1	P,G,A GABA, β-Ala	MeAIB	Low	S	H ⁺	K, I (AM)
	PAT2	SLC36A2	P,G,A	MeAIB	Medium	S	H ⁺	K
T	TAT1	SLC16A10	F,Y,W		Low	U		K, I (BM)
X ⁻ AG	EAAT2	SLC1A2	E,D	D-Asp	High	S	Na ⁺ , H ⁺ (S), K ⁺ (A)	K (BM)
	EAAT3	SLC1A1	E,D	D-Asp	High	S	Na ⁺ , H ⁺ (S), K ⁺ (A)	K, I (AM)
X ⁻ c	4F2hc/xCT	SLC3A2/SLC7A11	E, cystine ⁻		High	A		Ub
y ⁺	CAT-1	SLC7A1	R,K,O,H		Medium	U		Ub
y ⁺ L	4F2hc/y ⁺ LAT1	SLC3A2/SLC7A7	K,R,Q,H,M,L		High	A	Na ⁺ (S-AA ⁰)	K, I (BM)
	4F2hc/y ⁺ LAT2	SLC3A2/SLC7A6	K,R,Q,H,M,L,A,C		High	A	Na ⁺ (S-AA ⁰)	K, I (BM)

NR, not reported; A, antiport; AA⁰, neutral amino acids; AA⁺, cationic amino acids; U, uniport; S, symport; S-AA⁰, symport together with neutral amino acids; K, kidney; I, intestine; AM, apical membrane; BM, basolateral membrane; Ub, ubiquitous. Amino acids are given in one-letter codes. O, ornithine; HO-P, hydroxyproline. Affinity: high, <100 μM; medium, 100 μM to 1 mM; low, >1 mM.

* Expression in epithelial cells of kidney and intestine.

Tab. 1: Auflistung der Aminosäuretransporter [Bröer et al., 2008]

4.2 Absorption von Peptiden

Neben der Absorption einzelner Aminosäuren besteht für den Organismus die Möglichkeit der Aufnahme von über Peptidbindungen verknüpften Aminosäuren in Form von Di- und Tripeptiden.

Gewährleistet wird dies durch den Peptidtransporter 1, auch bekannt als PEPT1, HPECT1, HPEPT1 oder SLC15A1.

Dieser H^+ gekoppelte Transporter ist beinahe gänzlich an der Bürstensaummembran von Epithelzellen des Dünndarms lokalisiert; geringe Konzentrationen befinden sich in der Niere und im Dickdarm.

Peptide werden innerhalb der Zelle durch Peptidasen zu freien Aminosäuren hydrolysiert und sind in dieser Form auch das bevorzugte Substrat für die Energiegewinnung der Mucosa [Gilbert et al., 2008].

Aminosäuren werden durch Aminosäuretransporter in basolateraler Richtung aus den Enterocyten befördert, oder – wie von Terada et al. untersucht – in Form von über PepT1 eingeschleusten Peptiden durch einen bisher wenig bekannten basolateralen Peptidtransporter an das Blut abgegeben. Demnach besteht aufgrund eines andersartigen Transportmechanismus und unterschiedlicher Substrataffinität keine Ähnlichkeit zu PepT1 – es handelt sich also um ein eigenständiges basolaterales Transportsystem [Terada et al., 1999].

5. Der Peptidtransporter PepT1

PepT1 ist ein wichtiger Akteur der Eiweißabsorption, denn er ermöglicht die zelluläre Aufnahme von Di- und Tripeptiden. Darüber hinaus ist der Transporter durch seine breite Substratspezifität aber ebenso von pharmazeutischem Interesse, da er die Eigenschaft besitzt, auch Peptidomimetika und damit Arzneistoffe aufzunehmen. Beispiele dafür sind β -Laktam und Bestatin.

Nach der Aufnahme von Peptiden und Protonen durch PepT1 transportiert der an der Bürstensaummembran gelegene Na^+/H^+ Austauscher die Protonen aus der Zelle, während ein Natriumion aufgenommen wird. Die basolateral befindliche Na^+/K^+ ATPase pumpt das Natriumion, im Verhältnis 3:2 an eine Kaliumionenaufnahme gekoppelt, aus der Zelle, um so den elektrochemischen Gradienten wiederherzustellen [Gilbert et al., 2008].

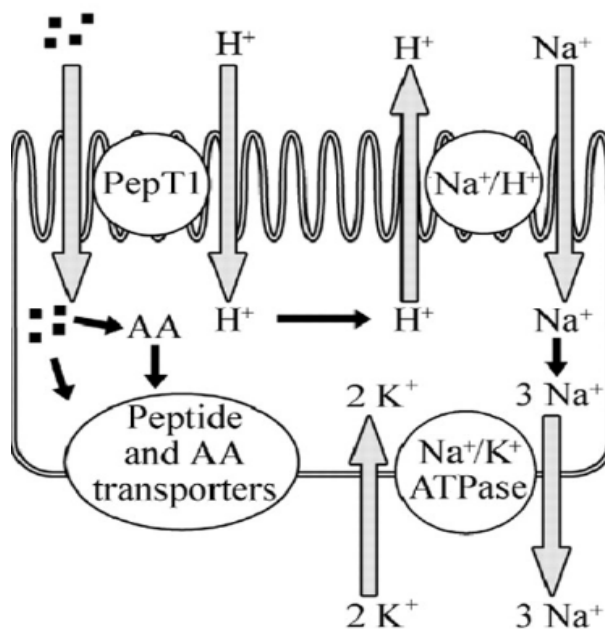


Abb. 4: Mechanismus der Peptidaufnahme über PepT1 [Gilbert et al., 2008]

Die Peptidaufnahme erweist sich als energieeffizient. PepT1 ermöglicht es, 2 oder 3 verknüpfte Aminosäuren mit derselben Energiemenge aufzunehmen, die für den Transport einer einzelnen Aminosäure aufzuwenden wäre [Gilbert et al., 2008].

Weiters konnte gezeigt werden, dass Menschen, welche unter mangelhaftem Aminosäuretransport leiden, dennoch keine Einbußen hinsichtlich der Aufnahme von essentiellen Aminosäuren verzeichnen, was einen Hinweis auf die ausreichende Aminosäurenbereitstellung durch PepT1 gibt [Gilbert et al., 2008].

Andererseits führt die Ausschaltung von PepT1 bei gleichzeitig vorhandenen intakten Aminosäuretransportern zu Versorgungsdefiziten im Körper, die auch nicht durch Gabe von Aminosäuren zur Kompensation komplett rückgängig gemacht werden können, wie am Beispiel von *C. elegans* demonstriert wurde [Spanier et al., 2009].

Der Transport in Form von Peptiden geht schneller vonstatten als die ansonsten chemisch identische Vergleichsmenge bestehend aus einzelnen Aminosäuren.

Dies wurde anhand einer Gegenüberstellung von verabreichten Proteinhydrolysaten sowie gleicher Mengen freier Aminosäuren in mehreren Studien bewiesen [Gilbert et al., 2008].

PepT1 ist potentiell dazu in der Lage, alle 400 Di- und 8.000 Tripeptide, die sich aus Verknüpfung der 20 in unserer Nahrung vorkommenden Aminosäuren ergeben, zu transportieren [Gilbert et al., 2008].

Es gibt jedoch auch Ausnahmen, auf welche weiter unten noch eingegangen wird.

In einer Studie mit Kaninchen-PepT1 (exprimiert in *Xenopus laevis* Oocyten) stellte sich heraus, dass für die Aufnahme das Verhältnis von Proton zu Substrat für neutrale und basische Dipeptide 1:1 gilt, für saure Dipeptide jedoch 2:1. Grund dafür dürfte die zuerst stattfindende Protonierung eines sauren Peptids sein. Das zweite Wasserstoffion wird für den gekoppelten Transport benötigt. Unter physiologischen pH-Bedingungen von 5,5 bis 6 an der Oberfläche der Enterocyten bevorzugt PepT1 neutrale und saure Peptide. Dagegen nimmt die Affinität von PepT1 über pH 7 in hohem Maße ab [Steel et al., 1997].

5.1 Mechanismen der PepT1-Expression

Shimakura et al. schlugen einen Mechanismus zur Expression von intestinalem PepT1 vor. Demnach sei die Induktion durch den Peroxysom-Proliferator-aktivierten Rezeptor α (PPAR α) vermittelt. So wurde etwa in PPAR α -losen Mäusen unter Einfluss der Nahrungskarenz im Gegensatz zum Wildtyp keine erhöhte PepT1-Expression festgestellt.

Wenn ausreichend gefütterten Ratten der PPAR α Ligand WY-14643 oral mit der Sonde zugeführt wurde, stieg die Expression von PepT1 mRNA. Mit dem gleichen Liganden behandelte menschliche Caco-2 Zellen wiesen ebenfalls eine Steigerung der Expression von PepT1 auf.

Konträr dazu fand keine vermehrte Expression oder Peptidaufnahme statt, als den Zellen Liganden spezifisch für PPAR γ oder PPAR β/δ zugeführt wurden.

Die Autoren geben aus den vorliegenden Ergebnissen schließend zwei Vorschläge für den Mechanismus der PepT1 Regulation an:

1. PepT1 wird von PPAR α durch dessen Bindung an einer regulierenden Region direkt beeinflusst.
2. PPAR α induziert die Expression von Transkriptionsfaktoren (z.B. SP1 oder CDX2), welche als Antwort auf Nahrungsrestriktion ebenfalls vermehrt nachgewiesen werden [Shimakura et al., 2006].

Da PPAR α außerdem hepatische Gene, welche im Aminosäuremetabolismus eine Rolle spielen, herabreguliert und gleichzeitig über vermehrte Expression von PepT1 eine Erhöhung der Proteinaufnahme ermöglicht, kann man weiters davon ausgehen, dass PPAR α dafür verantwortlich ist, den Verlust von Aminosäuren im Körper während Fastenperioden zu minimieren [Shimakura et al., 2006].

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass die zugrundeliegende Steuerung der PepT1-Expression durchaus zwischen den einzelnen Organen abweichen kann. Das Fehlen der PepT1-Induktion in der Niere (wo dieser Transporter ebenfalls vorkommt) während der Nahrungskarenz weist auf unterschiedliche Regulationsmechanismen zwischen den einzelnen Organen hin [Shimakura et al., 2006].

Pathologische Verhältnisse haben Auswirkungen auf die Expression von PepT1. Anhand der Studie von Mace et al. wird deutlich, wie drastisch die Auswirkungen einer inadäquaten Nahrungsaufnahme sein können. In einem Versuch an Ratten erhöhte sich nach nur einem Tag Nahrungskarenz die Konzentration von PepT1 mRNA und PepT1 Protein um das Dreifache, einhergehend mit einer stark erhöhten Peptidtransportrate [Mace et al., 2009].

Die erhöhte Bildung von PepT1 durch Nahrungsrestriktion scheint ein Kompensationsmechanismus zu sein, um die reduzierte Oberfläche des Intestinaltrakts und der verringerten Mucosamasse, welche unter Einfluss einer proteinarmen oder proteinfreien Nahrung entstehen, auszugleichen [Gilbert et al., 2008].

Vermehrte PepT1-Expression im Colon wurde sowohl bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom festgestellt [Ziegler et al., 2002] als auch bei Patienten mit chronisch ulzerativer Colitis und Morbus Crohn [Peuhkuri et al., 2010].

Auch pathogene Organismen können die Expression von PepT1 beeinflussen. In Tierversuchen mit Ratten wurde die Wirkung von Endotoxinen auf PepT1 untersucht. Die Folge ist, im Gegensatz zu den meisten anderen Krankheiten, eine Verminderung von PepT1 mRNA und PepT1 Protein – wahrscheinlich durch die Aktivität der proinflammatorischen Cytokine IL-1 β und Tumornekrosefaktor- α , welche unter Gabe von Lipopolysacchariden verstärkt vorliegen [Gilbert et al., 2008].

Eine Infektion mit *Cryptosporidium parvum* führt in intestinalen Epithelzellen von Ratten zu erhöhten Mengen der PepT1 mRNA. An der vermehrten Expression des Transporters scheint Interferon- γ , welches bei infizierten Ratten dreifach erhöht war, stark beteiligt zu sein [Marquet et al., 2007].

5.2 Chemische Einflüsse auf den PepT1-vermittelten Transport

Die Peptidaufnahme über PepT1 ist unter anderem pH-abhängig. Für die unterschiedlichen Peptide konnten individuelle Transportmaxima bei bestimmten pH-Werten festgestellt werden. Die Affinität zu PepT1 ist jedoch über einem pH-Wert von 7 für jede Verbindung stark eingeschränkt, was auf eine limitierte Protonenmenge oder eine konformationelle Veränderung abseits des physiologischen pH-Werts von 5,5 bis 6,0 zurückzuführen ist [Steel et al., 1997].

Die Affinität ändert sich außerdem je nach Zusammensetzung der Peptide. Von getesteten 73 Peptiden konnten 21 Substrate (z.B. Trp-Trp) – trotz vorhandener Affinität zu PepT1 – den Transporter nicht aktivieren.

Es konnte weiters gezeigt werden, dass ein aromatischer Charakter die Transportaktivität steigert. Die Ursache für das Unvermögen Trp-Trp aufzunehmen, liegt vermutlich in der Gesamtgröße des Dipeptids, welche die Kapazität von PepT1 überschreitet. Veränderungen an der chemischen Struktur der Peptide äußern sich in veränderten Affinitäten. N-Methyl-Gly-Gly und N-Formyl-Met-Ala zeigen eine geringere Affinität zu PepT1 als ihre ursprünglichen Formen Gly-Gly und Met-Ala [Gilbert et al., 2008].

L-Isomere von Aminosäuren werden gegenüber Peptidbindungen von D-Isomeren bevorzugt aufgenommen [Gilbert et al., 2008].

Es wird vermutet, dass Wasser der Abschirmung von Ladungen der Aminosäureseitenketten dient, um so die Aufnahme von geladenem Substrat zu gewährleisten. Auch Metallionen (zum Beispiel Zn^{2+} , Cu^{2+} und Mn^{2+}) haben Einfluss auf die Peptidabsorption. Ihre Wechselwirkung mit Transportproteinen ermöglicht eine Absorptionssteigerung [Gilbert et al., 2008].

5.3 Bedeutung des PepT1 bei der Entstehung einer Lebensmittelallergie

Aufgrund der geringen Größe seiner Substrate ist PepT1 nicht direkt an der Entstehung von Allergien beteiligt. PEPT1 ist jedoch in der Lage, Bakterienpeptide (wie z.B. l-Ala- γ -d-Glu-meso-DAP) aufzunehmen, was zu einer entzündlichen Immunreaktion führt, während der eine weitere Steigerung der PepT1-Expression entlang des Darms stattfindet, welche die Aufnahme inflammatorischer Peptide zusätzlich beschleunigt [Dalmasso et al., 2010]. Entzündliche Prozesse wiederum bewirken eine erhöhte intestinale Permeabilität und damit eine vermehrte Absorption von allergenen Verbindungen. Intestinale Permeabilität wird definiert als die nicht-medierte Diffusion von großen Molekülen (über 150 Dalton), welche unter Normalbedingungen nicht vom Lumen in das Blut aufgenommen werden [Lambert, 2009].

6. Zellpenetrierende Peptide

Zellpenetrierende Peptide – auch bekannt unter der Bezeichnung „Proteintranslokationsdomänen“, „membrantranslozierende Sequenzen“ oder „trojanische Peptide“ – werden als kurze (in der Regel 30-35 Aminosäuren lange), wasserlösliche, zum Teil hydrophobe und/oder polybasische Peptide mit der Fähigkeit, elektrostatisch oder kovalent gebundene biologisch aktive Begleitstoffe mit hoher Effizienz und dabei niedriger Toxizität in den Körper zu transportieren, definiert. Sie sind demnach eine Gruppe von Peptiden mit der Fähigkeit, die Zellmembran ohne den Gebrauch chiraler Rezeptoren in vivo und in vitro bereits in micromolaren Konzentrationen und ohne signifikante Membranschäden zu passieren [Madani et al., 2011], wobei sie auf ihrem Weg eine Reihe luminal befindlicher Substanzen transporterunabhängig durch die Membran der Epithelzellen befördern können. Bekannte Begleitstoffe sind Oligonucleotide, Plasmide, Proteine und Liposome. Diese Eigenschaften machen sie zu potentiell nützlichen Verbindungen in klinischen Anwendungen [Gilbert et al., 2008].

Ein Charakteristikum der zellpenetrierenden Peptide ist das häufige Vorkommen von basischen Aminosäuren wie Arginin und Lysin [Madani et al., 2011].

Eingeteilt werden zellpenetrierende Peptide nach ihrer Herkunft in proteinabstammende Peptide (TAT, Penetratin), chimäre Peptide, welche 2 oder mehr Abschnitte von anderen Peptiden besitzen (Transportan und TP10), und synthetische Peptide (Polyargininfamilie). Eine alternative Einteilungsmöglichkeit ist jene nach der Peptidsequenz und deren Bindungsverhalten gegenüber Lipiden. Die drei Kategorien sind primär amphiphile Peptide (Transportan und TP10), sekundär amphiphile Peptide (Penetratin pVEV und M918) und nicht-amphiphile Peptide (R9 und TAT(48-60)) [Madani et al., 2011].

Primär amphiphile Peptide: man schreibt ihnen die Fähigkeit zu, sowohl über Endocytose, als auch über direkte Membrantransduktion in das Innere der Zellen zu gelangen.

Direkte Membrantransduktion verläuft über Porenformung, teppichartige Perturbation oder invertierte Micellen, welche in der Lipiddoppelschicht gebildet werden [Madani et al., 2011].

Sekundär amphiphile Peptide: Sie haben eine niedrigere Anzahl an Aminosäuren, verglichen mit primär amphiphilen Peptiden, und formen eine α -Helix oder ein β -Faltblatt bei Interaktion mit einer Phospholipidmembran [Madani et al., 2011].

Nicht-amphiphile Peptide: Kurze Peptide mit einem hohen Anteil an kationischen Aminosäuren wie Arginin. Sie binden an Lipidmembranen mit einem hohen Anteil an anionischen Lipiden und scheinen in niedrigen micromolaren Konzentrationen keine Penetrationswirkung zu zeigen.

Nicht-amphiphile Peptide weisen, wie sekundär amphiphile Peptide, eine geringere Toxizität als primär amphiphile Peptide auf. Außerdem benötigen beide höhere Konzentrationen zur Wirkungsentfaltung [Madani et al., 2011].

6.1 Mechanismen der Zellpenetration:

Weitgehende Übereinstimmung gibt es zu den zwei vorgeschlagenen Mechanismen der Zellwandpenetration – direkte Penetration und Endocytose –, obwohl hier viele Detailfragen nach wie vor ungeklärt bleiben, wie etwa der genaue molekulare Aufnahmemechanismus, die Gründe für die Zelltoxizität einiger Vertreter und die Transporteffizienz für die unterschiedlichen mit eingeschleusten Stoffe.

Erschwerend bei der Aufklärung kommt weiters hinzu, dass je nach Studie unterschiedliche Konzentrationen, Peptidsequenzen und Lipidmembranzusammenstellungen verwendet werden [Madani et al., 2011].

Direkte Penetration:

Vermutlich kommen hier mehrere Mechanismen zu Geltung, darunter die Formierung einer invertierten Micelle wie in Abbildung 5 dargestellt [Derossi et al., 1996], Porenöffnung (hier scheint Arginin eine wichtige Rolle zu spielen) [Herce et al., 2009], das Teppichmodell und das Membranverdünnungsmodell. Am Anfang all dieser Mechanismen steht die Interaktion zwischen dem positiv geladenen zellpenetrierenden Peptid und den negativ geladenen Komponenten der Zellmembran [Madani et al., 2011].

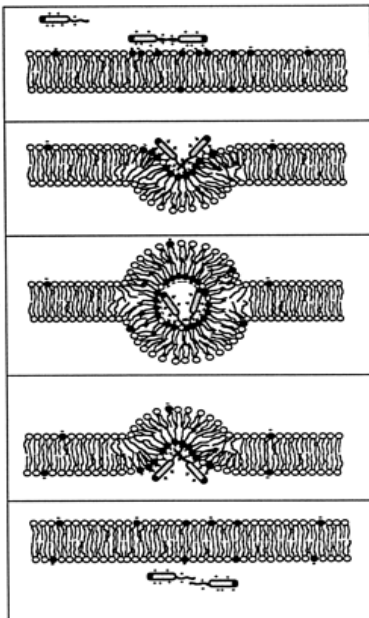


Abb. 5: Invertierte Micelle [Derossi et al., 1996]

Bei der Porenöffnung formen helicale zellpenetrierende Peptide einen Schlauch, bei dem die hydrophoben Anteile nahe der Lipidketten liegen und die hydrophilen Anteile den zentralen Porus bilden. Die zweite Möglichkeit ist das Aufbeugen der Lipide, wodurch sie gemeinsam mit den zellpenetrierenden Peptiden eine Pore in das Zellinnere bilden. Für beide Mechanismen gilt, dass die Konzentration der Peptide einen bestimmten Wert erreichen muss, welcher je nach Peptidsequenz unterschiedlich hoch ist.

Gleiches gilt für das Teppich- und Membranverdünnungsmodell: hier kommt es ebenso zu einer Interaktion zwischen kationischen Peptiden und negativ geladenen Phospholipiden, welche die jeweils entsprechenden Mechanismen erst ab einer peptidartabhängigen Mindestkonzentration einleiten [Madani et al., 2011].

Endocytose:

Zellpenetrierende Peptide können durch Macropinocytose – ein Mechanismus, mit dem Flüssigkeit und darin gelöste Substanzen aufgenommen werden – in die Zelle gelangen. Hierbei faltet sich die Zellwand nach innen, wobei unter der Mitwirkung von Dynamin Vesikel (Macropinosome) entstehen [Madani et al., 2011].

Einen alternativen Weg stellt die Internalisierung mittels Rezeptor-medierter Endocytose dar, welche durch Clathrin- oder Caveolingruben bewerkstelligt wird. Beide Proteine befinden sich an der Innenseite der Zellmembran und werden im Anschluss an die Rezeptorbindung für Einstülpung und Formung der Vesikel benötigt. Die Größe der Vesikel richtet sich dabei nach dem involvierten Protein. Während Caveolin-umhüllte Vesikel einen Durchmesser von 50 bis 80 nm aufweisen, beträgt der Durchmesser von Clathrin-generierten Vesikeln einige hundert Nanometer [Madani et al., 2011].

Abbildung 6 zeigt die möglichen Aufnahmemechanismen, mit denen zellpenetrierende Peptide in die Zellen gelangen.

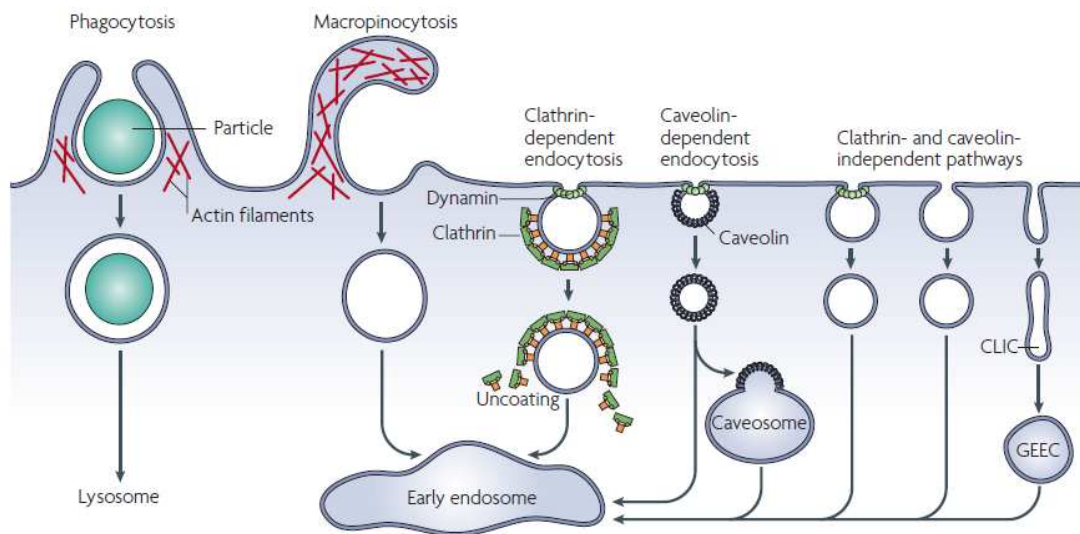


Abb. 6: Aufnahmemechanismen für zellpenetrierende Peptide [Mayor und Pagano, 2007]

Charakteristisch für zellpenetrierende Peptide sind zahlreiche Argininreste, welche – verglichen mit ebenfalls häufig vorkommenden Lysinresten – potentere Transportgruppen ausmachen. Es gibt jedoch Ausnahmen wie das Peptid TP10, was zeigt, dass zusätzlich Konformation (Alpha-Helix oder Beta-Faltblatt) und Länge des Moleküls eine weitere Rolle spielen [Madani et al., 2011].

Primäre und sekundäre amphiphile zellpenetrierende Peptide sind in der Lage, die Zellmembran beim Vorliegen von sowohl hohen als auch niedrigen mikromolaren Konzentrationen, direkt zu penetrieren. Nicht-amphiphile Peptide dagegen nutzen bei niedrigen Konzentrationen den Mechanismus der Endocytose [Madani et al., 2011].

Auch die Fracht der Peptide wirkt sich auf die Art der Aufnahme aus. Tünne-mann et al. verknüpften in ihrer Studie das zellpenetrierende Peptid TAT mit globulären Proteinen und Peptiden. Dabei zeigte sich, dass eine Erhöhung der positiven Ladung des zellpenetrierenden Peptids gemeinsam mit einer Verkleinerung der mittransportierten Fracht zusätzlich zum langsamen Prozess der Endocytose einen über das Membranpotenzial gesteuerten Mechanismus mit

schnellerer Internalisierung ermöglicht. Proteine waren zum Großteil in cytoplasmatischen Vesikeln zu finden, aus denen sie teilweise entkommen können, während sich Peptide in der gesamten Zelle verteilten und eine Präferenz zur Akkumulation im Zellkern zeigten. Weiters konnte herausgefunden werden, dass die transduzierten Peptide ebenso Zugang zu allen anderen intrazellulären Kompartimenten haben [Tünnemann et al., 2006].

Weitere wichtige Einflussfaktoren für die Art der Peptidaufnahme sind Zelltyp, Temperatur und Inkubationszeit [Madani et al., 2011].

Zellpenetrierende Peptide können Proteine von einer Größe bis 120 kDa aufnehmen [Schwarze et al., 1999], wodurch sie potentiell dazu imstande sind, Allergene durch die Epithelbarriere zu schleusen.

An der basolateralen Seite der Epithelschicht ist es zellpenetrierenden Peptiden möglich, effektiv in dendritische Zellen einzudringen, was die Präsentation des betreffenden Antigens für Zellen des Immunsystems zur Folge hat [Reich et al., 2007]. Als Konsequenz könnte beim Vorliegen einer entsprechenden Prädisposition und bestimmten Rahmenbedingungen eine Hypersensibilitätsreaktion auf die eingeschleusten Antigene ausgebildet werden.

7. Chylomikronen und Antigenaufnahme

Wang et al. schlugen einen neuen Mechanismus für die Chylomikronen-vermittelte Aufnahme von Antigenen vor.

Chylomikronen sind Lipoproteinpartikel, welche von Enterocyten synthetisiert werden, um schwerlösliche langkettige Triglyceride vom Darm in den Körper zu transportieren. Mittel- und kurzkettige Triglyceride stimulieren im Gegensatz dazu keine Sezernierung von Chylomikronen. Auf ihrem Weg zu den unterschiedlichen Geweben gelangen die Chylomikronen erst über Lymphgefäße und mesenterische Lymphknoten in das Blut.

Ein wenig bekannter Aspekt ist jedoch die Tatsache, dass nicht nur Fette, sondern auch andersartige Verbindungen über dieses Transportsystem in den Körper gelangen [Wang et al., 2009].

So nehmen intestinale Epithelzellen beispielsweise – vermutlich über einen Rezeptor – bakterielle Lipopolysaccharide von der apikalen Seite her auf und leiten sie zum Golgi-Apparat, von wo aus sie mit Chylomikronen weitertransportiert werden. Im Anschluss einer Inkubation von Caco-2 Zellen mit der langkettigen Fettsäure Oleinsäure wurden mehr mit Lipopolysacchariden verknüpfte Chylomikronen gemessen als nach Inkubation mit der kurzkettigen Buttersäure, welche keine Synthese induziert [Ghoshal et al., 2009].

Viele Allergene wie Ovalbumin, Erdnussalbumine und Milchcasein haben eine Emulgatorwirkung und zeigen dementsprechend eine Affinität für Chylomikronen. In einer Studie konnte die Absorption von Ovalbumin bei parallel erhöhter Chylomikronenbildung (hervorgerufen durch langkettige Fettsäuren, gestoppt durch Pluronic L-81, den Inhibitor der Chylomikronensekretion) gesteigert werden. Ovalbumin konnte hauptsächlich in Plasmachylomikronen detektiert werden, was zeigt, dass diese Partikel an der Antigenverbreitung innerhalb des Körpers verantwortlich sind. Als Konsequenz kommt es zu einer vermehrten Proliferation von T-Zellen in peripheren Lymphknoten [Wang et al., 2009].

Eine fettreiche Diät und die damit verbundene erhöhte Chylomikronenbildung gemeinsam mit extrahepatischen Lipopolysacchariden bildet ein Risiko für Atherosklerose und andere entzündliche Krankheiten. Die erhöhte Belastung durch Lipopolysaccharide ist, neben der Aktivierung von Immunsignalwegen durch freie Fettsäuren und der Belastung durch oxidierte Fette, bezogen auf die Entstehung einer Allergie, ein weiterer Grund für ungünstige Auswirkungen, welche durch eine fettreiche Ernährung hervorgerufen werden [Ghoshal et al., 2009].

Auf Basis der vorliegenden Studien darf der Schluss gezogen werden, dass Fettgehalt und Art der Fettsäuren einen Einfluss auf die intestinale Allergenabsorption ausüben.

Ob die mit der Nahrung aufgenommene Fettmenge in direktem Zusammenhang mit steigender Allergieprävalenz steht, muss noch erforscht werden. Der European Nutrition and Health Report 2009 scheint diese These zumindest hinsichtlich der Fettzufuhr zu stützen, welche in Europa – ähnlich wie Allergien – seit 40 Jahren im Steigen begriffen ist, wobei insbesondere die von Kindern aufgenommene Fettmenge Anlass zur Sorge gibt [Elmadfa, Zugriff: 10.11.2011].

8. Pathologische Veränderungen, welche die Barriereeigenschaften der Epithelzellen verändern

Enterocyten formen gemeinsam mit Tight Junctions und Mucus eine Barriere, um die Inkorporation von Antigenen zu verhindern. Diese Barriere kann jedoch auf neuroendokrinem oder immunologischem Weg beeinflusst werden [Cameron et al., 2005], was zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität führt.

Inflammation, wie sie beispielsweise bei Infektion oder durch Kontakt mit Toxinen vorkommt, bewirkt eine Veränderung der Mucosa durch die Aktivität der freigesetzten inflammatorischen Mediatoren und der Produkte von aktivierten Immunzellen [Peuhkuri et al., 2010].

Ein wichtiger Bestandteil bei der Entstehung einer Entzündung sind die zu den Cytokinen gehörenden Interleukine.

Interleukin-1 β beispielsweise führt zu einer erhöhten Expression der Myosin-leichte-Ketten-Kinase und einer dadurch gesteigerten Permeabilität der Tight Junctions in Caco-2 Zellen, mediert durch die von Interleukin-1 β ausgelöste Aktivierung des NF- κ B. NF- κ B wandert nach Aktivierung in den Zellkern, wo er die Transkription der Myosin-leichte-Ketten-Kinase-mRNA induziert.

Eine darauf folgende gesteigerte Myosin-leichte-Ketten-Kinase-Proteinexpression und -aktivität bewirkt die Öffnung der Tight Junctions der Ca-co-2 Zellen, wie in Abbildung 7 dargestellt [Al-Sadi et al., 2008].

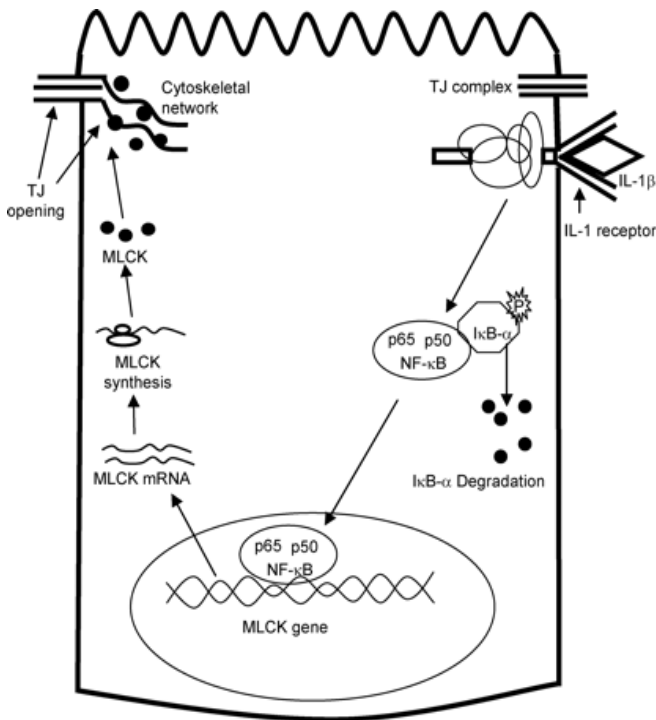


Abb. 7: Synthese der Myosin-leichte-Ketten-Kinase [Al-Sadi et al., 2008]

Durch Gabe von Zona occludens Toxin (ein Enterotoxin von *Vibrio cholerae*) lassen sich Tight Junctions reversibel öffnen. Dieser Vorgang wird durch die Bindung des Toxins am Zot-Rezeptor der Epithelzellen bewerkstelligt [Motlekar et al., 2006].

Im Tierversuch mit Ratten stellte sich heraus, dass Capsaicin die Eigenschaft besitzt, den transzellulären Peptidtransport über PepT1 herabzusetzen, die parazelluläre Permeabilität jedoch – vermutlich über Änderung der Ca^{2+} -Konzentration in den Enterocyten – zu erhöhen [Komori et al., 2007].

Anhand dieses Beispiels wurde demonstriert, dass es durchaus möglich ist, die beiden Transportwege unabhängig voneinander zu beeinflussen.

Hyperthermie kann die Integrität der Tight Junctions herabsetzen und die Membran der Enterocyten beschädigen. Hinzu kommt eine verminderte Blutversorgung des Darms durch die Hitzebelastung, da das Blut vermehrt an die Körperoberfläche geleitet wird, um eine adäquate Wärmeabgabe zu gewährleisten. Die dadurch entstandene Hypoxie führt zu ATP-Verarmung, Acidose und veränderter Ionenpumpaktivität, was eine erhöhte parazelluläre Permeabilität zur Folge hat. Durch Hyperthermie bilden sich weiters reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies, welche in der Lage sind, die Zellmembranen zu beschädigen [Lambert, 2009].

Auch psychologischer Stress verändert die Aufnahme von im Darm befindlichen Substanzen und fördert die Entstehung einer Allergie. So wird beispielsweise die intestinale Permeabilität für Ionen und Makromoleküle in chronisch gestressten Mäusen stark erhöht. Die Folge ist ein vermehrtes Vorkommen von Antigenen, welche die Lamina propria durchdringen. Auch eine erhöhte Interaktion von Bakterien mit Zellen der Epithelwand kann unter Stresseinwirkung beobachtet werden, was sich vermutlich durch ein Verdünnen der Mucusschicht begründen lässt.

Eine Behandlung mit Glucagon-like Peptide-2 (GLP-2) ermöglicht, diese epitheliale Dysfunktion zu bessern und die Immunantwort zu mildern [Cameron und Perdue, 2005].

Verantwortlich für die unter Stress erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Allergie auszubilden, ist neben Acetylcholin und Glucocorticoiden das Corticotropin-releasing Hormon: nach Bindung am Corticotropin-releasing Hormon-Rezeptor der Mastzellen werden Entzündungsmediatoren freigesetzt, welche die pathophysiologischen Veränderungen hervorrufen, die eine Sensibilisierung ermöglichen.

Antigenspezifisches IgE konnte daraufhin ebenso beobachtet werden wie durch Mastzellmediatoren herbeigeführte verstärkte Ionensekretion.

Weiters kam es zu erhöhter Expression von Interleukin-4 und verminderter Expression von Interferon- γ in der Darmmucosa – ein typisches Zeichen für allergische Zustände.

Die Ergebnisse zeigen eine Verschiebung von oraler Toleranz Richtung Sensibilisierung bei Vorhandensein von Antigenen während chronisch psychischen Stresses [Yang et al., 2006; Lambert, 2009].

Hang et al. demonstrierten im Tierversuch an Ratten eine erhöhte Dünndarm-permeabilität als Folge eines Schädel-Hirn-Traumas. Als mögliche Mechanismen für die erhöhte Durchlässigkeit werden intramuköse Acidose, Cytokine und inflammatorische Mediatoren genannt [Hang et al., 2003].

Weitere Krankheiten, bei denen eine erhöhte Permeabilität festgestellt wurde, sind Colitis ulcerosa, Morbus Crohn [Gerova et al., 2011] und Herzinsuffizienz, wobei jedenfalls auch die Effekte einer Langzeitmedikation mitberücksichtigt werden sollten [Peuhkuri et al., 2010].

9. CD23-medierte Aufnahme von Allergenen

Die Tatsache, dass Enterocyten als antigenpräsentierende Zellen fungieren können und Allergene aktiv absorbieren, ist zwar wenig bekannt, spielt jedoch in der Pathogenese der Lebensmittelallergien möglicherweise eine bedeutende Rolle.

Der niedrig-affine IgE-Rezeptor CD23 ist ein Typ II Membranglycoprotein und befindet sich auf intestinalen Epithelzellen sowohl an der apikalen als auch an der basolateralen Seite. Er bindet seinen Liganden IgE über einen calciumabhängigen Mechanismus. Im Menschen kommen zwei Formen dieses Rezeptors vor: Cd23a und CD23b.

Die b-Variante unterscheidet sich durch das Fehlen eines Tyrosinrests in der N-terminalen cytoplasmatischen Region, befindet sich beim Menschen nicht auf intestinalen Epithelzellen und ist vermutlich auch nicht in der Lage, IgE zu endocytieren [Li et al., 2006].

CD23a liegt sowohl an der apikalen als auch an der basolateralen Seite und fungiert als bidirektionaler Transporter für IgE, welches er ebenfalls im Komplex mit Antigenen in deren intakten Form durch die intestinale Epithelbarriere schleusen kann. Die Internalisierung wird via Clathringruben bewerkstelligt. Das für die Transcytose obligate IgE wird beim Vorliegen einer Allergie über einen Interleukin-4-abhängigen Mechanismus in das Lumen sezerniert [Li et al., 2006].

Die Expression von CD23 ist abhängig vom Enzym p38 MAP-Kinase [Tu und Perdue, 2006]. Sie ist bei Patienten mit Lebensmittelallergien oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erhöht. Th2-Cytokine (Interleukin-4 und Interleukin-13) steigern die Expression der mRNA von CD23a in intestinalen Epithelzellen, sowie die Expression der mRNA von CD23b in B-Zellen.

Aufgenommene IgE-Antigen-Komplexe können an der basalen Seite subepitheliale (in der Lamina propria befindliche) Mastzellen aktivieren. Der umgekehrte Weg zurück ins Darmlumen ist für IgE-Antigen-Komplexe nicht möglich [Li et al., 2006].

Es ist jedoch auf Basis der vorliegenden Erkenntnisse offensichtlich, dass ein Mensch bereits sensibilisiert sein muss, damit IgE im Darmlumen vorkommt und dieser Transportmechanismus, welcher spezifische Antigene, denen gegenüber der Allergiker sensibilisiert ist, tätig wird. Damit scheidet der sekundäre Transportweg über CD23 als Erstaufnahmemöglichkeit von Peptiden aus. Moleküle, die eine Hypersensibilisierung hervorrufen, müssen also zunächst über andere Routen in den Körper gelangen.

Die IgE-Antigen-Komplexaufnahme kann sowohl durch die Gabe von Anti-CD23-Antikörpern als auch durch die Gabe von p38 MAP-Kinaseinhibitoren großteils gestoppt werden [Tu und Perdue, 2006].

An der basolateralen Seite bewirkt der IgE-Allergen-Komplex die Sekretion von Interleukin-8 und CCL20 aus den intestinalen Epithelzellen. IL-8 lockt neutrophile und eosinophile Granulocyten an; CCL20 dagegen ist ein Lockstoff für unreife dendritische Zellen, T-Gedächtniszellen und B-Lymphocyten – Zellen der adaptiven Immunabwehr. Das Antigen wird wahrscheinlich an die dendritischen Zellen weitergegeben, welche es in weiterer Folge den T-Lymphocyten präsentieren [Li et al., 2007].

Die Internalisierung mittels CD23 erweist sich als äußerst effektiv, denn die Absorptionsgeschwindigkeit von Allergenen, mit denen Ratten sensibilisiert wurden, beträgt mit CD23 etwa 2 Minuten [Yang et al., 2000].

Der Vergleich mit normaler Transcytose zeigt, dass diese um ein Vielfaches langsamer verläuft. So beträgt die Absorption von Meerrettichperoxidase über die Peyer-Drüsen bei Schweinen 20 bis 30 Minuten [Keljo und Hamilton, 1983].

CD23 spielt laut Yang et al. eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Hypersensitivitätsreaktionen. Die Bindung an IgE/CD23 schützt demnach das Antigen vor Degradation innerhalb der Zelle während des transepithelialen Transports [Yang et al., 2000].

Eine weitere Studie, die CD23^{+/+} und CD23^{-/-} Ratten untersuchte, kam ganz im Sinne von Yang et al. zu dem Ergebnis, dass sensibilisierte CD23^{+/+} Ratten einen signifikant erhöhten transepithelialen Antigentransport aufweisen, und dass an IgE/CD23 bindende Antigene vor Degradation geschützt sind, während unter physiologischen Bedingungen nahezu alle Antigene einer intrazellulären Degradation unterliegen [Yu et al., 2003].

Berin et al. nannten die CD23-medierte Stoffaufnahme „Phase I“ des erhöhten transepithelialen Antigentransports. Ab 30 Minuten nach der ersten Phase ist ein weiterer Antigentransport über die Epithelschicht messbar – diesmal über die parazelluläre Route. „Phase II“ ist abhängig von nun aktivierten Mastzellen, deren Mediatoren (Cytokine, Prostaglandine, Stickstoffmonoxid und Proteasen) die parazelluläre Permeabilität erhöhen [Berin et al., 1998].

Die Internalisierung von Antigenen über CD23 erweist sich anhand der vorliegenden Studien als der bedeutendste Mechanismus der Allergenaufnahme in bereits sensibilisierten Menschen. Es stellt sich abschließend die Frage, ob – und wenn ja, in welchem Umfang – überhaupt allergische Reaktionen ohne das Vorhandensein des Transporters CD23 auftreten würden.

10. Was ist ein Allergen?

Lebensmittelallergene sind üblicherweise wasserlösliche Glycoproteine mit einer Größe zwischen 10 und 70 kDa und zeichnen sich durch relativ gute Stabilität gegenüber Hitze, Säure und Proteasen aus.

Die Allergenität definiert sich jedoch nicht ausschließlich durch die biochemischen Charakteristika dieser Verbindungen, da die überwiegende Mehrheit der Menschen sie bekanntlich problemlos toleriert [Cianferoni und Spergel, 2009].

Epitope, jene Stellen des Antigens, welche vom Immunsystem erkannt werden, weisen häufig die Aminosäuren Alanin, Serin, Asparagin, Glycin und Lysin auf [Oezguen et al., 2008].

Sie liegen entweder als lineare oder als konformationelle Sequenzen vor. Es gibt Hinweise darauf, dass die Beschaffenheit des Epitops einen Einfluss auf den Pathomechanismus ausübt. Järvinen et al. konnten in einer Studie zeigen, dass Patienten, welche relativ größere Mengen an gegen lineares Ovomucoid und Ovalbumin gerichtete IgE-Antikörper vorwiesen, von einer lang andauernden Eiallergie betroffen waren. Patienten mit relativ höherer Konzentration an IgE, welche gegen konformationelle Proteine gerichtet waren, entwickelten jedoch nur eine vorübergehende Eiallergie. Als Gründe für die individuell unterschiedliche Ausprägung der Antikörper geben die Autoren Abweichungen in Verdauung, Absorption und Verarbeitung der Proteine an [Järvinen et al., 2007].

Järvinen et al. empfehlen, das Vorliegen von Serum IgE-Antikörpern gegen bestimmte sequentielle Epitope zu nutzen, um Patienten mit einer persistierenden Allergie identifizieren zu können. Da sich diese Antikörper gegen charakteristische Epitope bereits in der jungen Kindheit entwickeln, ist es möglich, schon Kleinkinder auf Art und Dauer der Allergie zu screenen [Järvinen et al., 2007].

Dass die Verarbeitung von Proteinen einen Einfluss auf deren Allergenität ausübt, konnte von Beyer et al. anhand der Erdnussallergene gezeigt werden. Das Ergebnis dieser Studie war eine verminderte Allergenität nach Frittieren und Kochen im Vergleich zu gerösteten Erdnüssen. Trotz gleichen Proteingehalts lag das Allergen Ara h 1 bei Erhitzen durch Frittieren und Kochen in geringerer Konzentration vor; zudem war die IgE-Bindung an Ara h 2 und Ara h 3 signifikant reduziert [Beyer et al., 2001].

Diese Beobachtung wird durch niedrigere Prävalenzen der Erdnussallergie in China und Afrika bestätigt, wo Erdnüsse üblicherweise gekocht werden, anstatt sie – wie im Westen praktiziert – zu rösten [Hadley, 2006].

Allergene lassen sich zwar nicht unter einer allgemeinen Struktur zusammenfassen, viele bedeutende Allergene können jedoch aufgrund ihrer Merkmale und gelegentlichen enzymatischen Aktivität in Gruppen zusammengefasst werden [Schein et al., 2010].

Green und Beezhold geben in ihrer Studie Beispiele für Pilzenzyme an, die gleichzeitig als Allergene wirken und einen Risikofaktor für die Allergieentstehung bei entsprechend belasteten Menschen darstellen [Green und Beezhold, 2011].

Das Systematisieren und Erkennen von Ähnlichkeiten unter den verschiedenen Allergenen spielt bei der Allergieprävention eine wichtige Rolle. Es ermöglicht, Patienten, die bereits auf bestimmte Proteine allergisch reagieren, vor ähnlichen Substanzen zu warnen.

Zudem ist es damit möglich, genetisch veränderte Organismen und neuartige Lebensmittel mit Proteinen, welche eine Ähnlichkeit mit bekannten Allergenen aufweisen, besser einzuordnen und zu deklarieren [Schein et al., 2010].

Derzeit sind Gen- und Proteinsequenzinformationen für über 800 Allergene verfügbar. Dreidimensionale NMR- und Röntgen-Strukturen existieren für über 60 Allergene [Schein et al., 2010].

Die bekannten pflanzlichen Nahrungsmittelallergene sind in lediglich 20 von 3849 möglichen Proteinfamilien enthalten. 65% der Allergene sind in nur 4 Familien zu finden, namentlich die Getreideprolamine, die Cupine, die Profiline und die Bet v 1-Familie [Jenkins et al., 2005].

Tierische Nahrungsmittelallergene lassen sich in nur 11 Proteinfamilien finden. Die wichtigsten darunter sind Tropomyosine, die calciumbindenden EF-Hand-Proteine, die Lipocaline, die Kazal-Typ Serin-Proteaseinhibitoren und die Glycosyl Hydrolase-Familie [Cochrane et al., 2009].

Um das allergene Potenzial neuer Proteine vorhersagen zu können, stellten die World Health Organization und die Food and Agriculture Organization folgendes Kriterium auf: Ein neues Protein kann bei einer Übereinstimmung der Aminosäuresequenz von über 35% im Vergleich mit bekannten Allergenen über eine Spanne von 80 Aminosäuren bei adäquater Gap Penalty als wahrscheinliches Allergen angesehen werden [Schein et al., 2010].

Um eine Substanz als Allergen zu definieren, muss untersucht werden, ob ihre Struktur IgE bindet, und ob sie eine allergische Krankheit auslösen kann [Mari, 2008].

Oezguen et al. haben für Allergene, deren Struktur noch nicht experimentell nachgewiesen wurde, dreidimensionale Modelle erstellt. Sie inkludieren unter anderem die Hauptallergene von Erdnüssen und Pilzen [Oezguen et al., 2008].

10.1 Datenbanken von Allergenen

Die Benennung von Allergenen erfolgt nach einer vorgegebenen Nomenklatur: die ersten 3 Buchstaben des Gattungsnamens, gefolgt vom ersten Buchstaben des Artnamens und einer Nummer am Ende, welche die historische Reihenfolge der Identifizierung angibt. So ist beispielsweise das Allergen Lol p 1 das erste identifizierte Pollenallergen von *Lolium perenne* [IUIS/WHO, 1994].

Die Allergen Nomenclature Website www.allergen.org, akzeptiert von der World Health Organization und der International Union of Immunological Societies, beinhaltet Daten von bestätigten und offiziell anerkannten Allergenen [Allergen Nomenclature, Zugriff: 10.3.2011].

Allergen Online, aufgestellt von der University of Nebraska, veröffentlicht eine jährlich aktualisierte Datenbank, die unter Zuhilfenahme der Software FASTA dazu dienen soll, Proteine zu identifizieren, welche aufgrund ihres Allergierisikos weiterer Tests bedürfen (IgE-Bindung, Histaminausschüttung oder Ermittlung der Kreuzreaktivität). Die aktuelle Version (2011) umfasst 1491 Aminosäuresequenzen von nachgewiesenen und vermeintlichen Allergenen [University of Nebraska-Lincoln, Zugriff: 10.3.2011].

Die unabhängige Seite www.allergome.org beinhaltet eine Sammlung von Molekülen, welche laut internationalen Journals und Internetquellen IgE-medierte Krankheiten verursachen. Derzeitiger Stand (Jänner 2012): 2026 Allergene [Allergome, Zugriff: 26.1.2012].

10.2 Kohlenhydrate als Antigene

IgE-Antikörper, die mit Allergien assoziiert werden, sind üblicherweise auf Proteinepitope ausgerichtet, deren Aufbau durch Aminosäuresequenzen und/oder durch die Tertiärstruktur eines Proteinabschnitts bestimmt sind.

Eine Antigen-Antikörper-Reaktion kann jedoch auch mit andersartigen Epitopen zustande kommen. Beispiele von Sacchariden, an welche Antikörper binden können, sind die A und B Antigene der roten Blutkörperchen [Commins und Platts-Mills, 2010] und der in gesunden Menschen vorkommende Antikörper IgG gegen das Epitop α -Gal (Gal α 1-3Gal β 1-(3)4GlcNAc-R), welcher die Transplantation von Schweineorganen in den menschlichen Körper behindert, da Schweine zur großen Gruppe der Säugetiere gehören, deren Zellen α -Gal exprimieren [Galili, 2005].

Eine Vielzahl der eingeatmeten und über die Nahrung aufgenommenen Allergene ist mit Oligosacchariden glykosyliert, an die IgE binden kann. Sie sind bislang, aufgrund ihres eher seltenen Vorkommens und der scheinbar geringen Tendenz, anaphylaktische Reaktionen zu verursachen, von untergeordneter Priorität gewesen [Commins und Platts-Mills, 2010].

10.3 Anorganische Antigene

Allergische Reaktionen nach Aufnahme von Sulfiten sind ebenso möglich wie bei Kontakt mit Metallen. Hier sei besonders Nickel erwähnt, welches das weltweit häufigste Allergen darstellt. Im Körper freigesetzte Nickelionen agieren als Haptene (inkomplette Antigene), wodurch sie eine Sensibilisierung hervorrufen können. Die Hypersensibilität persistiert das ganze Leben hindurch. Eine Exklusionsdiät gestaltet sich aufgrund des ubiquitären Vorkommens als wesentlich schwieriger im Vergleich zu Proteinallergenen [Torres et al., 2009].

11. Allergie

Allergie ist eine durch spezifische immunologische Mechanismen verursachte Hypersensitivitätsreaktion als Antwort auf aufgenommene, an sich unschädliche, Allergene.

Dabei kann es zu sofortigen lebensgefährlichen Reaktionen (Anaphylaxie) oder zur Entstehung chronischer Krankheiten, wie atopische Dermatitis und allergische gastrointestinale Störungen, kommen [Cianferoni und Spergel, 2009]. Auch Angioödeme, Larynxgödeme und Bronchialobstruktionen werden beschrieben [Brandtzaeg, 2010 b].

Der in Zusammenhang mit Allergie häufig verwendete Terminus „Atopie“ bezeichnet eine persönliche oder familiäre Tendenz, sensibilisiert zu werden und IgE-Antikörper als Antwort auf eine übliche Exposition gegenüber Allergenen zu bilden, was speziell im Kindesalter und in der Pubertät häufig vorkommt [Brandtzaeg, 2010 b].

Der Körper kann normalerweise zwischen gefährlichen und ungefährlichen Substanzen unterscheiden. Harmlose Verbindungen werden durch die Aktivität von regulatorischen T-Zellen (z.B. Th3-, Tr1- und CD4+CD25+ Zellen) toleriert, während gefährliche Moleküle eine durch CD4+ T-Zellen ausgelöste entzündliche Reaktion herbeiführen, die dazu dienen soll, den Körper vor schädlichen Substanzen zu schützen. In der Regel funktioniert die Unterscheidung zwischen harmlosen und schädlichen Verbindungen gut, selten entsteht jedoch eine falsche Immunreaktion, wodurch es zum Ausbruch einer Allergie kommt [Sampson, 2005].

11.1 Allergiediagnose

Als Routineverfahren zur Diagnose dient der Pricktest [Mari, 2008]. Dabei untersucht man die Hautrötung, welche bei einer atopischen Erkrankung nach Allergenextraktkontakt mit der Haut, gefolgt von Anstechen der Stellen mittels Lanzette, entsteht.

In der Praxis wird als zusätzliche Absicherung eine orale Provokation durchgeführt, um die zuvor mittels Skin Prick Test ermittelte Abwesenheit einer Allergie zu bestätigen.

Der hohen Aussagekraft des Skin Prick Tests bei negativen Ergebnissen steht eine mäßige Trefferquote von 60% beim Vorliegen einer atopischen Krankheit gegenüber.

Auch hier sollte mittels oraler Provokation eine Absicherung stattfinden. Die Provokation muss unter medizinischer Überwachung durchgeführt werden, speziell bei vorhergehendem positiven Skin Prick Test, um starke allergische Reaktionen adäquat behandeln zu können [Caffarelli et al., 2010].

Es gilt zu beachten, dass die orale Provokation mitunter falsch positive Ergebnisse liefert, wenn Pseudoallergien oder metabolische Intoleranzen vorliegen [Brandtzaeg, 2010 b].

Der Test auf spezifische IgE-Antikörper ist der wichtigste Labortest zur Ermittlung einer Nahrungsmittelallergie. Quantitative Untersuchungen der IgE-Levels auf bestimmte Antigene können die orale Provokation ersetzen [Ho, 2007].

11.2 Gründe für die Allergieentstehung

Die genauen Gründe für die Entstehung einer Allergie sind bis dato nicht eindeutig geklärt. Man nimmt an, dass eine im Laufe der Zeit immer kleiner werdende Haushaltsgröße mit entsprechend geringeren Kreuzinfektionen zwischen den Familienmitgliedern, sowie eine „sterilere“ Umwelt mit reduzierter Mikroorganismenbelastung und erhöhter Antibiotika- und Impfstoffgabe in jungen Jahren als hauptverantwortliche Faktoren anzusehen sind [Yu, 2009].

Die insbesondere in der westlichen Welt angestiegene Häufigkeit der Lebensmittelallergien steht möglicherweise im Zusammenhang mit der westlichen Ernährungsform und deren Nahrungsmittel. So lässt sich ein Trend Richtung höherer Allergieprävalenz in Ländern feststellen, welche ihre Ernährung jener der westlichen Industrieländer angepasst haben [Hadley, 2006].

Auch die Mechanismen einer globalisierten Welt tragen einen Teil zur Allergieentstehung bei, da neben Migration von Bevölkerungen auch neuartige Lebensmittel interkontinental transportiert werden, was den Organismus mit bisher unbekannten Substanzen in Kontakt bringt [Hadley, 2006].

Einen wichtigen Risikofaktor bildet neben dem westlichen Lebensstil nach derzeitiger Meinung auch die bisher fälschlicherweise praktizierte komplette Exklusion von Nahrungsmittelallergenen in der Ernährung von Kleinkindern [Allen et al., 2009].

Laut derzeitigem Wissensstand wird 4- bis 6-monatiges Stillen empfohlen, wobei man das vierte Lebensmonat als kritischen Zeitpunkt für die Einführung fester Nahrung betrachtet. Während eine frühere Gabe ein größeres Allergierisiko mit sich bringt, gilt der Zeitraum ab dem vierten Monat als wichtige Phase für die Ausbildung einer Toleranz. Das Aufschieben der Beikost über das sechste Lebensmonat hinaus bringt scheinbar keinen vermehrten Nutzen und kann sogar allergiefördernd wirken [Kneepkens und Brand, 2010; Zutavern et al., 2006].

Die derzeit laufende EAT-Studie überprüft die Hypothese, wonach eine frühzeitige Allergenbelastung einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entstehung einer Lebensmittelallergie bei Kleinkindern ausübt. Hierbei werden ab dem Alter von 3 Monaten 6 allergene Nahrungsmittel neben dem Stillen verabreicht [The EAT Study, Zugriff: 16.1.2012].

Die frühesten Interventionsmöglichkeiten im Bezug auf die Entstehung einer Allergie beginnen jedoch bereits im Uterus. So kann beispielsweise das Allergierisiko durch maternalen Konsum von Äpfeln oder Fisch gesenkt werden [Willers et al., 2007].

DesRoches et al. kamen dagegen zum Schluss, dass das Risiko einer Erdnussallergieentstehung durch die Aufnahme von Erdnüssen während der Schwangerschaft begünstigt werden kann [DesRoches et al., 2010].

Teilweise widersprüchliche Studienergebnisse auf dem Gebiet der Allergieentstehung lassen sich vermutlich auf ein Dosis- / Wirkungsverhältnis in Glockenkurvenform zurückführen. Bis zu einer bestimmten Allergenbelastung nimmt das Sensitivierungsrisiko zu, während Dosen jenseits des Peaks wieder die Wahrscheinlichkeit einer Toleranzbildung steigern.

Die – im Gegensatz zum bisherigen Verständnis der Allergieentstehung – toleranzinduzierende Wirkung höherer Antigengaben konnte durch mehrere Tierversuche bestätigt werden [Linneberg, 2010].

Das als “Hygiene Hypothese” bekannte Konzept, zur Erklärung der Allergieentstehung bzw. ihrer steigenden Prävalenz, wurde zwar mehrfach gestützt, kann aber nicht vollständig alle Prävalenzen klären. So ist es beispielsweise fraglich, ob der aktuelle Rückgang atopischer Erkrankungen in manchen Ländern mit verminderter Hygiene zusammenhängt [Linneberg, 2010].

Man geht heute von einem komplexen Zusammenspiel aus Umweltstimulanzen (inklusive Allergenbelastung) und Genetik als Ursache einer Allergie aus [Yu, 2011].

Des Weiteren muss vermutlich je nach Allergieform eine unterschiedlich hohe Bedeutung der einzelnen Faktoren in Betracht gezogen werden. Und letztendlich bestimmt vermutlich eine Kombination aus Genetik, Darmflora, Allergendosis, biochemische und physikochemische Eigenschaften der Antigene und Verdauungsprozesse, ob und wie antigenpräsentierende Zellen (dendritische Zellen und intestinale Epithelzellen) Antigene verarbeiten und sie den T-Zellen präsentieren.

Gesichert scheint jedenfalls die Tatsache, dass der Entstehung von Allergien die Verschiebung des Verhältnisses zwischen Th1- und Th2-Cytokinen als Antwort auf Umweltreize zugrunde liegt. Dabei werden erhöhte Th2-Cytokin-Levels (vor allem Interleukin-4, -5, -9, -10 und -13), mit Allergien in Zusammenhang gebracht. Interleukin-4 und -13 sind wichtige Akteure beim Wechsel von einer IgM- zu einer IgE-Antwort, welche fundamentale Bedeutung bei der Entstehung der klassischen Allergie hat [Deo et al., 2010].

Die Histon-Deacetylase ist in diesem Zusammenhang laut Su et al. ein bedeutendes Enzym, da es bei geringer Aktivität zum Anstieg der Th2-Cytokine kommt [Su et al., 2008].

11.3 Umweltfaktoren

Die allergierelevanten Umweltfaktoren sind zahlreich. Man kann davon ausgehen, dass ein Großteil noch unbekannt bzw. ungenügend erforscht ist. Beispiele für Umwelteinflüsse sind Allergenbelastungen durch Tiere, Pilze und Pflanzen (sowohl in Innenräumen als auch außerhalb), Infektionen (vor allem durch Viren), der Kontakt mit Sensibilisatoren, Tabakrauch (aktiv und passiv) sowie eine Reihe weiterer Gase und Partikel [Maes et al., 2010].

Durch Inhalation von Dieselabgaspartikel und Zigarettenrauch wird die respiratorische Epithelschicht infolge der direkten Toxizität, durch oxidativen Stress und reaktive Sauerstoffspezies geschädigt. Die durch das geschädigte Epithel vermehrt eindringenden Allergene werden durch die von der Entzündung angelockten dendritischen Zellen nun in größerem Umfang aufgenommen und in den Lymphknoten präsentiert [Maes et al., 2010].

Ein weiterer Effekt durch Rauch und Abgase ist die durch Interleukin-4 erhöhte Produktion von IgE und IgG in B-Zellen. Das nach Kreuzvernetzung von IgE auf Mastzellen freigesetzte Histamin verstärkt gemeinsam mit Leukotrienen die Antwort des Körpers auf die inhalierten Allergene. Zudem werden weitere Th2 Cytokine, wie Interleukin-5 und -13, der Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor und Eotaxin, vermehrt exprimiert. Die Folge ist die Reifung und Anlockung von eosinophilen Granulocyten an die betroffene Körperstelle [Maes et al., 2010].

Der Zusammenhang zwischen Allergiemanifestation in Kindern und Rauchen während der Schwangerschaft (vermutlich über Veränderungen der Toll Like Receptor-vermittelten Immunantwort und oxidativen Stress) wurde von Prescott und Noakes beschrieben [Prescott und Noakes, 2007].

Auch Passivrauchen der Eltern erhöht in geringem Maß bei Kleinkindern, besonders aber bei Kindern mit genetischer Prädisposition, die Chance einer allergischen Sensibilisierung [Hansen et al., 2010].

Auch wenn das durch Abgase erhöhte allergene Risiko nicht unmittelbaren Einfluss auf die intestinale Peptidaufnahme und deren Risiko für eine Lebensmittelallergieentstehung hat, da primär das Lungenepithel betroffen ist, hat es zumindest bei der Entstehung von Kreuzallergien (und damit für die allergische Reaktion auf Nahrungsbestandteile) eine gewisse Relevanz.

Leben in Städten lässt sich mit einem höheren Allergierisiko assoziieren, was mitunter – neben Abgasen – auf Faktoren wie Ozon, Feststoffe (z.B. Feinstaub), Stickstoffdioxid und Schwefeldioxid zurückzuführen ist [D'Amato et al., 2010].

Auch Wetterphänomene wie Klimaerwärmung und Gewitter stehen möglicherweise mit Allergie in Zusammenhang. Die Erwärmung des Klimas hat länger andauernde Pollensaisons zur Konsequenz [D'Amato et al., 2010]; Gewitter andererseits verursachen höhere Konzentrationen an Umweltkontaminanten, Pilzsporen und Pollenfragmenten [Dales et al., 2003].

Jahreszeiten scheinen ebenfalls in Verbindung mit der Ausbildung allergischer Krankheiten zu stehen. Vassallo et al. zeigten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelallergie bei Kindern unter 5 Jahren und dem Zeitpunkt ihrer Geburt. Kinder, welche im Spätherbst bzw. Winter zur Welt kamen, hatten eine größere Wahrscheinlichkeit, Nahrungsmittelallergien auszubilden, was vermutlich an der UVB-Intensität und damit der verminderten Produktion von Vitamin D liegt, welches nachweislich Einfluss auf die Entstehung atopischer Krankheiten ausübt [Vassallo et al., 2010].

Die Wirkung von Vitamin D scheint jedoch dosisabhängig zu sein. Kinder, deren Mütter in der späten Schwangerschaft einen höheren ($>75\text{nmol/l}$) Vitamin D-Spiegel hatten, wiesen mit 9 Monaten mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Ekzem auf. Diese Kinder hatten im Alter von 9 Jahren ebenfalls ein erhöhtes Risiko (fünffach größer als bei Kindern mit niedrigen maternalen Vitamin D-Konzentrationen) an Asthma zu erkranken [Gale et al., 2008].

Die Höhe des Serum Vitamin D-Levels steht außerdem in direktem Zusammenhang mit einer allergischen Rhinitis [Wjst und Hyppönen, 2007].

Andererseits kann eine Vitamin D-Defizienz ebenso verantwortlich für Asthma bei Kindern sein [Bener et al., 2011].

Brehm et al. konnten bei niedrigen Vitamin D-Levels erhöhte Konzentrationen von eosinophilen Granulocyten und IgE feststellen [Brehm et al., 2009].

11.4 Genetik

Ein noch junges Forschungsfeld in der Thematik der Allergieentstehung sind die zugrundeliegende Genetik und die Auswirkungen epigenetischer Veränderungen.

Der Zusammenhang zwischen Allergiemanifestation und Genetik konnte von Sicherer et al. festgestellt werden. So war die Übereinstimmungsrate der Erdnussallergie zwischen monozygotischen Zwillingen deutlich höher (64,3%) als zwischen dizygotischen Zwillingen (6,8%) [Sicherer et al., 2000].

Potentiell allergierelevante Faktoren sind Polymorphismen der Gene für CD14 [Woo et al., 2003], STAT6 [Amoli et al., 2002], IL-4, IL-4RA, IL-13 [Liu et al., 2004], sowie SPINK5, FOXP3 und IL-10 [Hong und Tsai, 2009].

Aufgrund der Assoziation der Nahrungsmittelallergie mit anderen allergischen Krankheiten wie Asthma ergeben sich möglicherweise über 100 weitere Gene, welche für die Sensibilisierung eine Rolle spielen, da sie bei IgE-Synthese, allergischer Inflammation und Hyperreaktivität von Zellen und Organen mitwirken [Hong und Tsai, 2009].

11.5 Epigenetik

Eine Reihe von Umweltfaktoren wirken sich über den epigenetischen Weg auf die Entstehung einer Allergie aus. In diese Kategorie fallen mikrobielle Belastungen, Änderung des Nahrungsverhaltens und Umweltkontaminanten.

Die Veränderungen in der Genexpression können über Generationen weitervererbt werden, was möglicherweise Mitschuld an der steigenden Allergieprävalenz hat [Prescott und Saffery, 2011].

Anhand menschlicher Zellen konnten Su et al. zeigen, dass durch erhöhte Acetylierung des Chromatins, hervorgerufen durch Inhibierung der Histon-Deacetylase, eine Verschiebung der Immunantwort von Th1 Richtung Th2 erfolgt, da Typ 2 Cytokine vermehrt und gleichzeitig Typ 1 Cytokine vermindert exprimiert werden [Su et al., 2008].

Hier wird die Bedeutsamkeit des epigenetischen Ansatzes verdeutlicht, da die Balance zwischen Th1 und Th2 die wichtigste Grundlage in der Allergieentstehung darstellt.

Vuillermine et al. konnten über den epigenetischen Ansatz einen weiteren Beitrag zur Hygiene-Hypothese liefern. Demnach verursacht eine geringe mikrobielle Belastung in frühen Lebensjahren eine Methylierung – und damit eine Stilllegung – des Interferon- γ -Gens naiver T-Zellen, was mit erhöhtem Risiko von allergischen Krankheiten assoziiert wird [Vuillermine et al., 2009].

Diskutierte Nahrungsbestandteile, welche einen Effekt auf die Methylierung haben, sind Folsäure, Vitamin B2, B6, B12, Methionin, Cholin und möglicherweise mehrfach ungesättigte Fettsäuren, sowie Antioxidantien [Prescott und Saffery, 2011].

Auch für Blei [Pilsner et al., 2009], Cadmium, Arsen, Nickel, Chrom, Methylquecksilber, Trichlorethylen, Dichloressigsäure, Trichloressigsäure, Benzen, Diethylstilbestrol, Bisphenol A und weitere Umweltkontaminanten konnte der Nachweis einer Veränderung der DNA-Methylierung erbracht werden [Baccarelli und Bollati, 2009].

Liu et al. untersuchten spezifisch die Auswirkung der Inhalation von Dieselabgaspartikeln gemeinsam mit Exposition gegenüber *Aspergillus fumigatus* und kamen zum Schluss, dass die so herbeigeführte epigenetische Manipulation (Änderung in der Methylierung der T-Helfer Gene) in Zusammenhang mit veränderten IgE-Levels steht [Liu et al., 2008].

Die beschriebenen Zusammenhänge zeigen die multifaktorielle Interaktion zwischen Umwelteinflüssen und genetischen Modifikationen als Antwort auf eine veränderte Umweltsituation. Aufgrund der vorliegenden Zusammenhänge darf davon ausgegangen werden, dass weitere Forschung auf dem Gebiet der noch jungen Epigenetik Aufschluss über viele Fragen rund um die Allergieentstehung und ihrer steigenden Prävalenz geben wird.

12. Nahrungsmittelallergien

Das intestinale Epithel gewährleistet die Erhaltung der Darmhomöostase einerseits durch ihre Barrierefunktion gegenüber Bakterien und Antigenen, hat jedoch andererseits die Aufgabe, Antigene kontrolliert über das Follikel-assoziierte Epithel passieren zu lassen, um so die Entstehung von Toleranz zu ermöglichen. Diese Balance ist in allergischen Individuen gestört [Yu, 2009].

Eine temporäre Erhöhung der Darmpermeabilität ermöglicht es aufgrund der unkontrollierten Aufnahme von Antigenen, die Toleranzbildung zu umgehen und so eine Sensibilisierung auszulösen [Cianferoni und Spergel, 2009].

Doch auch eine gesunde Darmbarriere kann über alternative Routen umgangen werden, wie dies beim oralen Allergiesyndrom bzw. bei pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien der Fall ist. Die Sensibilisierung erfolgt durch Pollenallergene, welche über den Respirationstrakt in den Körper gelangen und kreuzreaktiv mit Nahrungsmittelallergenen reagieren.

Ein Beispiel dafür ist das Birkenpollenprotein Bet v 1 und dessen homologes Apfelprotein Mal d 1 [Cianferoni und Spergel, 2009].

Klar abgegrenzt werden muss die Nahrungsmittelallergie von der häufiger vorkommenden Nahrungsmittelunverträglichkeit. Letztere entsteht durch pathologische Reaktionen des Körpers auf ein Lebensmittel – entweder aufgrund seiner Inhaltsstoffe (toxische Kontaminanten, pharmakologisch aktive Substanzen) oder aufgrund bestimmter Charakteristika der Patienten (metabolische Störungen, psychologische Störungen). Die Nahrungsmittelunverträglichkeit ist oftmals dosisabhängig und im Gegensatz zur Allergie nicht immer reproduzierbar [Cianferoni und Spergel, 2009].

Eine Gegenüberstellung von Nahrungsmittelintoleranzen und Nahrungsmittelallergien ist in Abbildung 8 aufgelistet.

Nahrungsmittelallergien wiederum lassen sich in IgE-medierte, Zell-medierte (d.h. nicht-IgE-medierte) und gemischte Typen unterteilen.

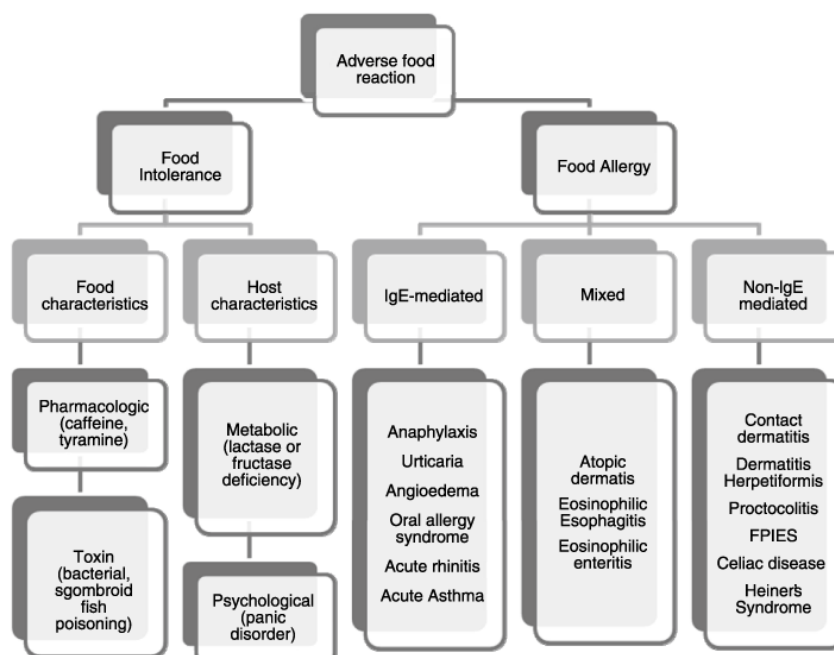


Abb. 8: Nahrungsmittelintoleranzen und Nahrungsmittelallergien [Cianferoni und Spergel, 2009]

12.1 IgE-medierte Nahrungsmittelallergie

IgE spielt normalerweise in der Bekämpfung von Parasiten eine wichtige Rolle, wie anhand der erhöhten IgE-Levels in infizierten Personen ersichtlich ist. In allergischen Patienten dient dieser Antikörper jedoch nicht der Abwehr von pathologischen Erregern, sondern kann selbst eine Krankheit auslösen [Mari, 2008].

Die IgE-medierte Nahrungsmittelallergie ist auch bekannt unter dem Namen Typ 1 Allergie. Sie ist reproduzierbar und bewirkt eine sofortige Reaktion, ausgelöst durch die Kreuzvernetzung von IgE-Antigen-Komplexen sowohl am hoch-affinen Rezeptor FcεRI, welcher an Mastzellen und basophilen Granulocyten exprimiert wird, als auch am niedrig-affinen Rezeptor FcεRII, welcher sich an der Oberfläche von Makrophagen, Monocyten, Lymphocyten und Thrombocyten befindet [Cianferoni und Spengel, 2009].

Die Vernetzung von FcεRI auf den Mastzellen durch Allergen-IgE-Komplexe aktiviert intrazelluläre Signalkaskaden und führt zu Degranulation, Leukotrien- und Prostaglandinsekretion sowie zur Cytokinproduktion. FcεRI besteht aus den drei Untereinheiten α , β und γ . Die α -Kette bindet IgE, während die Ketten β und γ für die Vermittlung intrazellulärer Signale verantwortlich sind [Takahashi, 2010].

Allergien lassen sich in eine Sensibilisierungsphase und in eine Aktivierungsphase unterteilen. Die zuerst stattfindende Sensibilisierungsphase ist gekennzeichnet durch Interaktion zwischen antigenpräsentierenden Zellen und T-Zellen, gefolgt von einer Stimulation von B-Zellen, was die Produktion von spezifischem IgE und Th2 Cytokinen (Interleukin-4, Interleukin-5 und Interleukin-13) auslöst. IgE bindet darauf an Effektorzellen wie Mastzellen und basophile Granulocyten. In der später stattfindenden Aktivierungsphase, ausgelöst durch erneuten Antigenkontakt, degranulieren die Effektorzellen und setzen dabei Mediatoren wie Histamin frei, was zum Auftreten klinischer Symptome führt [Yu, 2009; Song et al., 2010].

Die Manifestationen der IgE-vermittelten Allergie sind vielfältig. Es entsteht beispielsweise eine sofortige gastrointestinale Hypersensitivität, ein orales Allergiesyndrom oder auch die lebensbedrohliche Anaphylaxie. Den unterschiedlichen körperlichen Reaktionen liegt in jedem Fall ein Mechanismus zugrunde, welcher Symptome innerhalb von Sekunden bis Stunden hervorruft [Boné et al., 2009].

12.2 Kreuzallergie / Kreuzreaktion

Auch durch Kreuzreaktionen können Lebensmittelallergien entstehen. Diese Situation liegt vor, wenn IgE-Antikörper eines gegenüber einem bestimmten Allergen sensibilisierten Patienten auch mit einem Zweitallergen reagieren. Hierbei müssen die auslösenden Proteine nicht miteinander verwandt sein. So können beispielsweise Pollen über den Respirationstrakt eine Allergie gegenüber Lebensmittel auslösen [Schein et al., 2010].

Als weiteres Beispiel sei das Schwein-Katzen-Syndrom erwähnt, bei dem es zu anaphylaktischen Reaktionen kommt, wenn eine betroffene Person Schweinefleisch konsumiert [Commins und Platts-Mills, 2010].

12.3 Nicht-IgE-medierte Nahrungsmittelallergien

Die weit weniger erforschten nicht-IgE-medierten Nahrungsmittelallergien, von denen kaukasische Männer am häufigsten betroffen sind [Cianferoni und Spergel, 2009], scheinen ebenso in ihrer Prävalenz zu steigen [Boné et al., 2009].

Im Gegensatz zur IgE-medierten Allergie, bei der allergische Reaktionen durch die Bindung von Allergenen an auf Mastzellen und basophilen Granulocyten befindlichem IgE ausgelöst werden, spielen bei nicht-IgE-medierten Allergien Leukocyten und ihre Mediatoren eine wesentliche Rolle bei der Immunopathogenese [Mishra, 2009]. Nach derzeitiger Meinung sind diese Allergieformen durch T-Zellen vermittelt [Boné et al., 2009].

Die symptomauslösenden Nahrungsmittel sind den Hauptauslösern der IgE-medierten Nahrungsmittelallergie ähnlich.

Beispiele für nicht-IgE-mediierte Hypersensitivitäten sind die Nahrungsprotein-induzierten Formen der Enterocolitis, Proctocolitis, Enteropathie und Zöliakie [Caubet und Nowak-Wegrzyn, 2011].

Nahrungsprotein-induzierte Enterocolitis:

Die Symptome dieser Hypersensitivitätsreaktion beginnen bereits in den ersten Lebensmonaten und inkludieren Erbrechen, Diarrhoe, Acidämie und Schock.

Nahrungsmittel, welche das Syndrom auslösen können, sind hauptsächlich Milch und Soja, diskutiert werden aber auch Reis, Hafer, Gerste, Geflügel, grüne Erbsen, Süßkartoffeln, Linsen und Erdnüsse. Tumornekrosefaktor- α , freigesetzt von antigenspezifischen T-Zellen erhöht die intestinale Permeabilität. Das Resultat ist eine weitere Inkorporation von Allergenen mit einer erneuten Aktivierung von antigenspezifischen T-Zellen. Gleichzeitig liegt eine verminderte Expression des Transforming Growth Factors- β vor, welcher als Gegenspieler der T-Zell-Cytokine einen protektiven Einfluss auf die Epithelbarriere hat. Erhöhte Akkumulationen von eosinophilen sowie neutrophilen Granulocyten können festgestellt werden. Bei Betrachtung der humoralen Immunantwort fällt außerdem eine erhöhte Menge an IgM- und IgA-beinhaltenen Plasmazellen auf. Üblicherweise werden Kinder mit der Zeit tolerant gegenüber den entsprechenden Nahrungsmitteln. Verantwortlich dafür sind CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen. Auch Interleukin-10 scheint eine Rolle zu spielen [Caubet und Nowak-Wegrzyn, 2011].

Nahrungsprotein-induzierte Proctocolitis:

Sie wird hauptsächlich durch Kuhmilch ausgelöst, aber auch Immunreaktionen gegen Ei, Fisch, Nüsse und Soja werden beschrieben. Die Symptome sind gastrointestinal inklusive rektaler Blutungen. Aufgrund des Auftretens innerhalb der ersten 6 Lebensmonate – auch bei ausschließlich gestillten Säuglingen – wird deutlich, dass von der Mutter aufgenommene Nahrungsproteine über die

Muttermilch an das Kind weitergegeben werden können. In diesem Zusammenhang wird ein ungenügend reifer Intestinaltrakt gemeinsam mit Infiltration von Eosinophilen in die Epithelschicht – und daraus folgend eine Veränderung der Tight Junctions – diskutiert [Boné et al., 2009, Lucarelli et al., 2011].

Nahrungsprotein-induzierte Enteropathie:

Häufige Symptome sind Diarrhoe und Erbrechen.

Sie wird durch Kuhmilchprotein, Soja, Getreide, Ei und Meeresfrüchte ausgelöst. Es kommt zu ähnlichen histologischen Manifestationen wie bei der Zöliakie, darunter verminderte Kryptenlänge und intraepitheliale Lymphocyten. Im Gegensatz zur Zöliakie verschwindet die Nahrungsprotein-induzierte Enteropathie jedoch in der Regel mit der Zeit wieder. Bislang scheint nur gesichert, dass T-Zellen in der Manifestation der Krankheit eine Rolle spielen [Sicherer, 2003].

Zöliakie:

Die Zöliakie ist unter den Zell-medierten Allergien die am besten untersuchte. Nachdem vermehrt Gluten die Epithelschicht penetriert (etwa durch Belastungen wie Infektionen, Operationen oder Schwangerschaften), kommt es durch das Enzym Tissue Transglutaminase zur Abspaltung von Amidien, wodurch bei bestimmter Human Leukocyte Antigen-Konstellation (HLA DQ2 und DQ8) eine Bindung mit den entstandenen Antigenen ermöglicht wird, worauf T-Zellen aktiviert und Cytokine sezerniert werden, was eine Zerstörung des Darmepithels zur Folge hat [Faulkner-Hogg et al., 2009].

Die Symptome reichen von häufig vorkommenden gastrointestinalen Beschwerden und Anämie über Osteopenie bis hin zu abnormen Leberenzymwerten [Greco et al., 2011].

Da etwa ein Drittel der Kaukasier Träger von DQ2 und DQ8 sind, aber nur ein Zehntel davon Zöliakie aufweist, müssen neben den genetischen auch immunologische Faktoren und Umwelteinflüsse eine Rolle spielen, welche zusammen eine Prädisposition für Zöliakie darstellen.

Ein Permeabilitätsgen am Chromosom 19 soll außerdem die Aufnahme von Gluten erhöhen [Vogelsang, 2009, Faulkner-Hogg et al., 2009, Freeman et al., 2011].

Die Existenz von Permeabilitätsgenen, welche die Aufnahme von bestimmten Allergenen begünstigen, ist eine spannende, aber bislang noch kaum erforschte Thematik im Bereich der Allergieentstehung.

12.4 Gemischte Allergieformen: IgE-Immunzellen-medierte Reaktionen

Eosinophile Esophagitis:

Sie kann durch Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittel- und Aeroallergenen entstehen.

Nahrungsmittel, die bei dieser Krankheit häufig identifiziert werden, sind Milch, Ei, Soja, Hühnerfleisch, Weizen, Rindfleisch, Mais und Erdnüsse [Mishra, 2009].

Zur Entzündung kommt es durch toxische Proteine, welche von den namensgebenden Eosinophilen Granulocyten unter Einwirkung von chemischen Lockstoffen wie Lipiden, Produkten der Komplementdegradation und Eotaxin (speziell Eotaxin-3) freigesetzt werden. Dazu zählen das Major Basic Protein 1 und 2, das Eosinophile kationische Protein, das Eosinophil Derived Neurotoxin sowie Peroxide. Das Major Basic Protein verstärkt die Reaktionsfähigkeit der glatten Muskelzellen und induziert die Degranulation von Mastzellen und basophilen Zellen [Mishra, 2009].

Das Th2-Cytokin Interleukin-5 ist unter den Interleukinen das Hauptverantwortliche für Wachstum, Differenzierung und Aktivierung der eosinophilen Granulocyten; es wird unter anderem auch von ebendiesen synthetisiert. Entsprechend lassen sich Überexpressionen von Interleukin-5 im Esophagus von Patienten mit eosinophiler Esophagitis feststellen [Mishra, 2009].

Aktivierte Eosinophile und Mastzellen erzeugen Lipidmediatoren, welche die vaskuläre Permeabilität und Mucussekretion erhöhen. Zudem locken freigesetzte Leukotriene der beiden Zelltypen weitere Leukocyten an. Eosinophile und Mastzellen synthetisieren außerdem den Transforming Growth Factor- β , welcher Gewebsfibrose verursachen kann [Mishra, 2009].

Weitere gemischte Allergieformen sind die bislang wenig erforschten Krankheiten allergische eosinophile Gastritis (Infiltration der Mucosa durch eosinophile Granulocyten, Ulcerationen und unspezifischen Symptomen. Auch hier dürften Eotaxin und Interleukin-5 eine wichtige Rolle spielen [Kotru et al., 2010]) und die allergische eosinophile Gastroenterocolitis.

13. Orale Toleranz

Man definiert orale Toleranz als das Fehlen einer systemischen Immunreaktion auf ein bestimmtes Antigen, welches im Vorfeld über den oralen Weg aufgenommen wurde [Yu, 2011].

Dosis und Häufigkeit der Antigenaufnahme nehmen Einfluss auf die Art der Toleranzentstehung. Hohe Antigendosen resultieren in klonaler Deletion oder Anergie von T-Zellen, wogegen niedrige Dosen die Reaktion in Richtung aktive Suppression durch Induktion regulatorischer T-Zellen in den Peyer Plaques bewirken. In der Regel treten beide Regulationen gemeinsam auf und überlappen sich gegenseitig [Yu, 2009].

Abbildung 9 gibt eine Übersicht über die Faktoren, welche die Entstehung der oralen Toleranz beeinflussen.

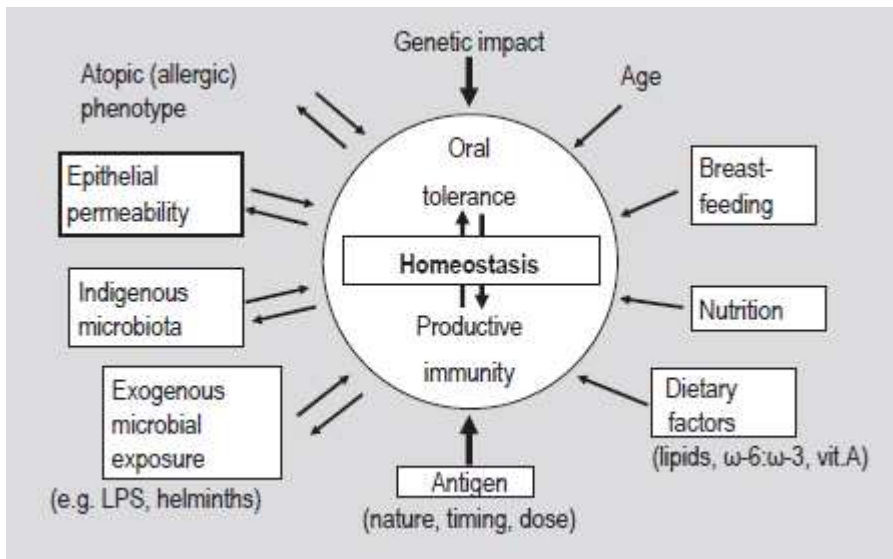


Abb. 9: Einflüsse auf die orale Toleranz [Brandtzaeg, 2010 a]

Orale Toleranz kann verloren oder mittels alternativer Routen der Antigenpräsentation, wie z.B. über den Respirationstrakt oder die Haut, umgangen werden. Auch durch Defekte der regulatorischen T-Zellen sind Störungen der Toleranz möglich [Wang und Sampson, 2009].

Eine fehlende oder aufgehobene orale Toleranz durch Beschädigung der darin involvierten Regulationsmechanismen resultiert unweigerlich in einer Hypersensibilitätsreaktion bei Kontakt mit Nahrungsmittelallergenen [Chehade und Mayer, 2005].

Wichtige Zellen für die Entstehung der oralen Toleranz sind die Th3-Zellen, welche zu den CD4⁺ Zellen gehören und den Transforming Growth Factor- β sezernieren, Tr1-Zellen, welche Interleukin-10 sezernieren, CD4⁺CD25⁺ regulatorische T-Zellen, die den Transkriptionsfaktor FoxP3 exprimieren, sowie CD8⁺ T-Suppressorzellen und γ - δ -T-Zellen [Cianferoni und Spergel, 2009].

13.1 Peyer Plaques

Entlang des Darms befinden sich Lymphfollikel, welche unter dem Namen Peyer Plaques in größeren Gruppen zusammengefasst sind. Lymphfollikel gelten als wichtige Orte der Toleranzinduktion. Das die Follikel überziehende Follikel-assoziierte Epithel unterscheidet sich vom angrenzenden Epithel: Es hat wenig oder keine Becherzellen und enteroendokrine Zellen, geringe Mengen Hydrolasen und besitzt nicht die Fähigkeit, IgA an das Lumen abzugeben [Keita et al., 2006].

Im Vergleich zum umliegenden Dünndarmepithel zeigt das Follikel-assoziierte Epithel eine verstärkte transzelluläre Antigenaufnahme bei gleicher parazellulärer Permeabilität [Keita et al., 2006], welche von CD4+ T-Zellen in den Peyer Plaques moduliert wird. Die Anzahl und Art der T-Zellen wird wiederum über den Pathogen Recognition Receptor Nod2 in einer Antwortreaktion auf die Darmflora gesteuert.

Der im Cytoplasma gelegene Nod2 und der extrazellulär gelegene Toll Like Receptor sind wichtige Rezeptoren für der Erkennung von Pathogenen und der entsprechenden Immunantwort darauf. Nod2 ist ein wesentlicher Bestandteil in der Modulation der Permeabilität der Peyer Plaques, der Translokation von Bakterien, sowie der entsprechenden Th1 und Th2 Reaktion auf Bakterien. Morbus Crohn ist eine Krankheit, welche mit Nod2 in Zusammenhang gebracht wird [Jung et al., 2010] und hat, wie bereits erwähnt, eine erhöhte Permeabilität der intestinalen Epithelschicht zur Folge.

Eine Besonderheit des Follikel-assoziierten Epithels ist die Anwesenheit von M-Zellen, spezialisierten Enterocyten, deren Anzahl in direktem Zusammenhang mit dem Vorkommen von luminalen Bakterien steht. Die von ihnen auf die basolaterale Seite transportierten Proteine, Antigene, Viren und Bakterien interagieren mit den dortigen Immunzellen, was entweder eine Toleranz oder eine systemische Immunzellenantwort bewirkt [Jung et al., 2010].

Fujihashi et al. demonstrierten die Bedeutung der Peyer Plaques für die Entstehung der oralen Toleranz anhand von Mäusen, welche keine Peyer Plaques ausbildeten. Nach Ovalbumingabe zeigten sich im Vergleich zu normalen Mäusen eine starke Ovalbumin-spezifische IgG Antwort, höhere Levels an Interferon- γ von CD4+ T-Zellen sowie erhöhte Interleukin-4, -5 und -10 Synthese. Im Gegensatz dazu hatten normale, mit Ovalbumin gefütterte, Mäuse unterdrückte Cytokinlevels [Fujihashi et al., 2001].

14. Rolle der Intestinalflora

Eine wichtige Aufgabe bei der Reifung des Immunsystems und der Entstehung der oralen Toleranz fällt der Darmflora zu.

Neben der Abwehr pathogener Keime, dem Abbau von unverdaulichen Nahrungsbestandteilen und der Produktion von kurzkettigen Fettsäuren und Vitaminen beeinflussen Darmbakterien auch die Immunität der Mucosa [Yu, 2009].

Da das Immunsystem in symbiotischer Beziehung mit der Darmflora steht, kann ein Ungleichgewicht dieses Systems die Krankheitshäufigkeiten steigern und Allergiesymptome verschlimmern [Takahashi, 2010].

Die Intestinalflora wirkt sich auf die Entwicklung und Reifung des Immunsystems aus, denn mikroorganismenfreie Mäuse weisen geringere Mengen an dendritischen Zellen, CD4+ T-Zellen, IgA-produzierenden B-Zellen und intraepithelialen T-Zellen in der Lamina propria des Darms auf. Mesenterische Lymphknoten, Peyer Plaques und Milz sind unter Abwesenheit der Darmflora verkleinert [Hrncir et al., 2008].

Sowohl die Anwesenheit der Darmflora als auch Lipopolysaccharide in der Diät mikroorganismenfreier Mäuse führen zur Entwicklung von B- und T-Zellen in Peyer Plaques und mesenterischen Lymphknoten, erhöhen die Interleukin-12 Produktion und vermindern die Interleukin-4 Produktion.

Weiters erhöht die Anwesenheit der Darmbakterien die Levels von Interleukin-10 und Interferon- γ . Es kommt durch die von Darmflora und Lipopolysacchariden ausgelöste Stimulation zur Reifung von CD4⁺ T-Zellen [Hrncir et al., 2008]. Kukkonen et al. setzten die immunstimulierende Wirkung von probiotischen Bakterien erfolgreich bei Kindern während der ersten 6 Lebensmonate ein, was sich in einer geringeren Wahrscheinlichkeit, mit 2 Jahren an atopischem Ekzem zu erkranken, widerspiegelte [Kukkonen et al. 2010].

Durch die Stimulation mittels Lactobazillen und Bifidobakterien lässt sich eine Steigerung der Konzentration von IgA feststellen, welches im Darm an der Exklusion von Antigenen beteiligt ist [Brandtzaeg, 2010 b] und somit die Menge an aufgenommenen allergenen Peptiden und Proteinen verringert.

Darmbakterien sind außerdem für die Entstehung der oralen Toleranz von Bedeutung. So bilden etwa bakterienfreie Mäuse keine Toleranz gegenüber gefütterten Antigenen im Gegensatz zu konventionell aufgezogenen Mäusen [Yu, 2009].

Der nachgewiesene antiallergische Effekt der Darmflora beruht wahrscheinlich unter anderem auf der Unterdrückung der Mastzellenaktivierung durch die Unterbrechung der Fc ϵ RI-medierte intrazelluläre Signalwirkung. Dies wird durch eine Ligandenbindung am Toll-like Rezeptor 2 bewerkstelligt, welcher imstande ist, Bakterienbestandteile zu erkennen. Die Interaktion zwischen Immunsystem und Darmflora ist daher ein wesentlicher Faktor der Allergieregulierung [Takahashi, 2010].

15. Therapie

Abschließend soll eine Zusammenfassung über bereits angewandte, aber auch neuartige, noch in der Erforschung befindliche Therapiemöglichkeiten präsentiert werden, welche auf Basis der Kenntnisse über die Absorption von Allergenen und deren Interaktion mit dem Immunsystem entwickelt wurden, um einen Ausblick auf die zukünftige Prävention allergischer Krankheiten zu erhalten.

Der Ausschluss bestimmter Nahrungsmittel ist nach wie vor die effektivste Methode, Sensibilisierung und anaphylaktische Reaktionen in Hoch-Risiko-Menschen zu unterbinden [Yu, 2009], wenngleich darauf hingewiesen werden muss, dass es für den protektiven Effekt einer Einschränkung der Nahrungsmittel allergiegefährdeter Säuglinge ab dem vierten bis sechsten Lebensmonat keine ausreichenden Beweise gibt [Greer et al., 2008].

Die derzeit stattfindende LEAP Studie überprüft, ob sich – im Gegensatz zur bisher angewandten Vermeidung – ein wiederholter Kontakt mit Erdnüssen ab dem Säuglingsalter positiv auf die Prävention einer Erdnussallergie auswirkt [The LEAP Study, Zugriff: 10.2.2011].

Eine israelische Studie scheint diesen Ansatz zu unterstützen, da die ermittelte, im Vergleich zu Nordamerika und Europa niedrige Prävalenz der Erdnussallergie vermutlich auf den erhöhten Verzehr im Säuglingsalter zurückzuführen ist [Dalal et al., 2002].

Eine Reihe an vielversprechenden neuen Therapieansätzen, welche derzeit erforscht werden, verfolgt die drei Hauptziele:

1. Die Produktion von „protektiven“ Antikörperreaktionen einzuleiten. Eine wichtige Rolle in der Verringerung der IgE-verursachten allergischen Reaktionen spielt das Auftreten von IgG4, bzw. das Verhältnis von IgE zu IgG4.
2. Die Empfindlichkeit von Effektorzellen herabzusetzen. Hierbei kann eine anfänglich geringe Dosierung von Antigenen eine lokale Desensibilisierung begünstigen, welche es ermöglicht, spätere Gaben hoher Dosen zu tolerieren.

3. Die Cytokinbalance der T-Zellen zu verändern. Sie stellen einen elementaren Aspekt der Immuntherapie dar. Darunter versteht man entweder die Verschiebung der proallergischen Th2-Antwort Richtung Th1 oder die Induktion von regulatorischen T-Zellen, welche die Fähigkeit besitzen, unter anderem durch die Cytokine IL-10 und TGF- β eine Immunantwort zu unterdrücken [Kamdar und Bryce, 2010].

Die neuartigen Therapiemöglichkeiten bieten eine vielversprechende Aussicht für Allergiker, da sie ihr Leben nun nicht mehr nach kleinen Nahrungsmengen richten müssen.

Sublinguale Immuntherapie:

Sie wurde aufgrund der systemischen Reaktionen, welche die injizierende Immuntherapie hervorruft, entwickelt. Das Allergen wird in ansteigenden Dosen für kurze Zeit unter der Zunge deponiert, was im Zuge der Therapie eine Verschiebung der T-Zellenantwort von Th2 nach Th1 bewirkt [Kamdar und Bryce, 2010].

Obwohl bislang wenige Experimente mit Lebensmittelallergenen durchgeführt wurden, sei hier die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Enrique et al. erwähnt, in der die Menge symptomauslösender Haselnussdosen etwa verfünffacht werden konnte. Fast die Hälfte der behandelten Personen konnte am Ende eine Menge von 20g vertragen [Enrique et al., 2005].

Orale Immuntherapie:

Das verabreichte Allergen wird hier im Gegensatz zur sublingualen Immuntherapie sofort geschluckt. Itoh et al. gelang es, sechs Kinder im Alter zwischen 7 und 12 Jahren, welche eine schwere allergische Reaktionen gegenüber Eiern aufwiesen, mit steigenden, mehrmals am Tag verabreichten Eiportionen innerhalb von 9-18 Tagen zu therapieren. Auch 16-21 Monate nach dieser Studie weist keines der Kinder bei Verzehr von mindestens einem erhitzten Vollei zweimal pro Woche allergische Symptome auf.

Es wurde eine Verminderung von IL-10 und Ei-spezifischem IgE, sowie eine Erhöhung von TGF- β 1 und Eiweiß-spezifischem IgG4 im Blut festgestellt [Itoh et al., 2010].

Kritisch angemerkt werden muss die Tatsache, dass Studien der Immuntherapie nicht standardisiert sind, die Schwere der Immunreaktionen ein subjektiver Faktor ist und viele Experimente an Kindern durchgeführt wurden, deren Allergenität von Erwachsenen abweicht und über die Zeit ohnehin häufig selbständig abklingen kann [Kamdar und Bryce, 2010]. Es gilt außerdem zu beachten, dass eine mit Immuntherapien erreichte Desensibilisierung üblicherweise mit der Zeit abklingt [Kessler, 2011], womit schwere anaphylaktische Reaktionen jederzeit wieder auftreten können.

Durch Hitze denaturierte Proteine:

IgE besitzt die Fähigkeit, sowohl an sequenzielle wie auch an konformationelle Epitope zu binden. Durch Hitzebehandlung ist es möglich, die Tertiärstruktur zu verändern, was die konformationellen Epitope zerstören kann [Kamdar und Bryce, 2010].

Die Zerstörung der konformationellen Epitope erklärt, warum gewisse Nahrungsmittel (jene mit hitzelabilen Antigenen) in rohem Zustand allergische Symptome auslösen, gekocht jedoch keine physischen Auswirkungen erkennbar sind. Beispiele für Lebensmittel mit hitzelabilen Allergenen sind Milch, Eier, aber auch bestimmte Früchte und Gemüse [Sampson, 2005].

Konstantinou et al. untersuchten die Wirkung der Aufnahme von hitzedenaturierten Allergenen an 94 Kindern mit Hühnereiallergie im Alter zwischen 12 und 48 Monaten. Es wurden immer größere Portionen eines mit Ei gebackenen Kuchens verabreicht, beginnend mit 0,1 g bis hin zur maximalen Dosis von 10 g. Am Ende der Studie konnten ca. 92% der Kinder mit Ei gebackenen Kuchen vertragen. Nach 6 Monaten reagierten lediglich 4 von 87 Kindern positiv bei einem Provokationstest mit Vollei [Konstantinou et al., 2008].

Säuredenaturierung:

Magensäure bewirkt die Degradation und Zerstörung von vielen konformationellen Epitopen, womit eine große Zahl an immunogenen Epitopen abgebaut wird [Chehade und Mayer, 2005]. Pali-Schöll et al. untersuchten die Auswirkungen von Antacida und Basenpulver – und damit eines erhöhten gastrischen pH-Wertes – auf die Entstehung von Nahrungsmittelallergien. Anhand von ansonsten verdauungslabilen Fischallergenen konnte in einem Tiermodell gezeigt werden, dass durch pH-Wert-Steigerung die Konzentrationen an allergenspezifischem IgE, IgG1 und IgG2a anstiegen. Relativ erhöhte Werte der Th2-Cytokine IL-4, -5 und -13 konnten ebenso gemessen werden.

Die im Gegensatz zu unbehandelten Mäusen veränderte Immunreaktion ist somit wahrscheinlich auf die hohen Mengen intakter Antigene, welche in den Darm gelangen, zurückzuführen [Pali-Schöll et al., 2010].

Anti-IgE Therapie:

Hierbei werden aus Mäusen gewonnene, an Menschen angepasste IgG-Antikörper verwendet, welche frei zirkulierendes IgE binden, um so das Andocken an den Rezeptor FcεRI der Mastzellen und Basophilen zu verhindern [Kamdar und Bryce, 2010].

Leung et al. konnten durch Verwendung des Anti-IgE-Antikörpers TNX-901 die tolerierbare Dosis von einer halben Erdnuss auf 9 Erdnüsse steigern [Leung et al., 2003].

Ein weiterer Anti-IgE-Antikörper, Omalizumab, wurde erfolgreich bei schwerem allergischem Asthma und allergischer Rhinitis eingesetzt [Belliveau, 2005].

Das Unterbinden von IgE-medierten anaphylaktischen Reaktionen kann beispielsweise unterstützend in der sublingualen und in der oralen Immuntherapie eingesetzt werden [Kamdar und Bryce, 2010].

Traditionelle Chinesische Medizin:

Li et al. testeten die Food Allergy Herbal Formula-1 (FAHF-1) erfolgreich an Mäusen mit Erdnussallergie, wobei erdnusspezifisches IgE, Lymphocytenproliferation, Interleukin-4, -5 und -13 signifikant gesenkt wurden [Li et al., 2001]. Mit der verbesserten Formel FAHF-2 gelang es, im Tierversuch die Expression von Th2 Cytokinen zu vermindern und die durch Erdnüsse verursachte Anaphylaxie noch 5 Wochen nach der Therapie zu verhindern [Srivastava et al., 2005].

Song et al. untersuchten die Wirkung der FAHF-2 auf das Immunsystem von Mäusen. Demnach senkt FAHF-2 die Anzahl der basophilen Granulocyten, der peritonealen Mastzellen, die Expression ihres Rezeptors FcεRI, erdnusspezifisches IgE, Interleukin-4, Interleukin-5, sowie die Proliferation und Degranulation von MC/9 Mastzellen. Die Konzentration an IgG2a und Interferon-γ war dagegen erhöht. Entsprechend wiesen behandelte Mäuse keine Allergiesymptome oder erhöhte Histaminlevels auf. Als Wirkstoffe wurden Berberin, Palmatin und Jatrorrhizin identifiziert. Diese Alkaloide verhindern die Phosphorylierung der Milz-Tyrosinkinase, welche für die Mastzellendegranulation benötigt wird [Song et al., 2010].

Birkenpollenimmuntherapie:

Die respiratorische Sensibilisierung gegenüber Pollen, welche mit Allergenen in pflanzlicher Nahrung kreuzreagieren, führt zu oropharyngealen Symptomen, die durch die Aufnahme von rohen Früchten und Gemüse ausgelöst werden. Die Birkenpollenimmuntherapie macht sich das Phänomen der Kreuzreaktivität zwischen Birkenpollen (hauptsächlich Bet v 1) und Apfelallergenen (hauptsächlich Mal d 1) zunutze [Nowak-Wegrzyn, 2007].

In einer prospektive Studie mit 49 Personen, sensibilisiert gegenüber Birkenpollen und mit Apfel-induziertem oralem Allergiesyndrom, war es möglich, durch Injektion von Birkenpollenextrakt über 12, 24 oder 36 Monate bei über 80% der Teilnehmer die Symptome signifikant zu reduzieren oder gänzlich verschwinden zu lassen.

Die IgE-Antikörperlevels gegen Birkenpollen und Apfelallergene standen dabei nicht mit dem Erfolg der Behandlung in Zusammenhang – apfelspezifisches IgE stieg in 38% der Patienten sogar an. Als möglichen Mechanismus der Therapie nennt der Autor die verminderte Aktivierbarkeit der Effektorzellen. Weitere positive Ergebnisse sind bei anderen an Kreuzallergie leidenden Personen zu erwarten, beispielsweise bei der Beifusspollinose mit Sellerieallergie oder bei der Ragweedpollinose mit Wassermelonenallergie [Asero, 1998].

In der Folgestudie wurde die Dauer des Effekts dieser injizierenden spezifischen Immuntherapie evaluiert: 30 Monate nach Ende der Therapie waren noch über 50% der Patienten in der Lage, Äpfel ohne orales Allergiesyndrom zu tolerieren [Asero, 2003].

Immunstimulierende DNA Sequenzen:

Eine Injektion von an Allergene gebundenen Oligodesoxynucleotiden mit immunstimulierender Sequenz verschiebt die Antwort des Körpers von einer Th2- zu einer Th1-Reaktion. Dies wurde anhand des Ragweedallergens Amb a 1 demonstriert. Die Bildung von IgE-Antikörpern konnte damit unterdrückt werden [Tighe et al., 2000].

Plasmid DNA Immuntherapie:

Oral verabreichte DNA Nanopartikel, welche das Gen für das Allergen Ara h 2 enthalten, konnten erfolgreich an Mäusen getestet werden. Die Therapie bewirkte eine Modulation der anaphylaktischen Reaktionen und eine Senkung der IgE-Konzentration [Wang und Sampson, 2009].

Toll-like Rezeptor 9:

Durch Stimulation des Toll-like Rezeptors 9 mittels oral verabreichtem Agonisten (IMO) verschiebt sich bei sensibilisierten Mäusen die Erdnuss-induzierte Th2-Antwort Richtung Th1. Im Vergleich zu unbehandelten Mäusen zeigen sich verringerte IgE- und erhöhte IgG2a- sowie Interferon- γ Levels im Serum und im intestinalen Gewebe [Thu et al., 2007].

Epigenetische Therapie:

Da epigenetische Veränderungen zur Ausbildung einer Allergie führen können, eröffnet sich aufgrund des reversiblen Charakters epigenetischer Modifikationen ein neues, bislang jedoch kaum erforschtes Therapiefeld [Prescott und Saffery, 2011].

Inhibierung der p38 MAP-Kinase:

Da die Expression von CD23 an den Enterocyten abhängig von der p38 MAP-Kinase ist, könnten Inhibitoren dieses Enzyms möglicherweise in der Therapie eingesetzt werden [Tu und Perdue, 2006].

16. Schlussbetrachtung

Zahlreiche Details über die Aufnahme von Peptiden (und damit einhergehend auch Proteinen) über den Intestinaltrakt sind bereits bekannt. Bei Betrachtung der bisher erforschten Möglichkeiten einer Peptidabsorption – aktiv wie auch passiv – wird deutlich, dass diese selbst im gesunden Menschen ein alltägliches Phänomen darstellen. Unvollständig verdaute, potentiell allergene Peptide werden ständig über das Darmepithel in den Körper aufgenommen. Zur Manifestation einer Allergie kommt es jedoch nur bei einem Bruchteil der Menschen. Die Mechanismen, welche zur Ausbildung einer Allergie führen, werfen nach wie vor viele Fragen auf.

Entsprechend schwierig gestaltet es sich, Richtlinien zur Prävention von Allergien aufzustellen, da die Interaktionen zwischen Umwelt und Immunsystem, welche zu allergischen Reaktionen gegen absorbierte Peptide führen, kaum bekannt sind. So basieren Empfehlungen teilweise nach wie vor auf Vermutungen.

Es darf davon jedoch ausgegangen werden, dass ein wichtiger Aspekt der Allergieprävention im Laufe der nächsten Jahre entschlüsselt wird: der richtige Umgang mit Allergenen in der Säuglingsnahrung. Von Interesse dabei ist vordergründig der geeignete Zeitpunkt der Allergenbelastung. Zwei wichtige, derzeit laufende Studien, welchen in diesem Zusammenhang Bedeutung zukommt, sind die LEAP- und die EAT-Studie.

Die Wechselbeziehung zwischen Mensch und Umwelt stellt die Grundlage der Ausbildung einer Hypersensibilisierung gegenüber allergenen Peptiden dar. Dass bestimmte externe Reize wie Abgase und andere Umweltkontaminanten die Entstehung einer Allergie begünstigen, scheint gesichert. Auch der protektive Einfluss externer Stimulanzen, vor allem der Kontakt mit Mikroorganismen, wurde mehrfach bestätigt. Ein Forschungsfeld, das hierbei als „Vermittler“ zwischen Umwelt und Atopie steigende Bedeutung erlangen wird, ist die Epigenetik. Sie ist nicht nur bei der Entstehung einer allergischen Immunreaktion beteiligt – mit ihr werden sich wohl auch bisher unbekannte Fragen rund um die Vererbung von Allergien klären lassen.

Nicht zuletzt werden Fortschritte in der Epigenetik zukünftig auch neue präventive und therapeutische Ansätze liefern.

Wenn auch die Mechanismen der Allergieentstehung in absehbarer Zeit nicht zufriedenstellend geklärt werden können, gibt es positive Fortschritte aus dem Bereich der Therapie zu vermelden. Eine Reihe neuer, vielversprechender Ansätze, welche die Lebensqualität von Patienten drastisch verbessert, wird bereits mit teilweise großem Erfolg erprobt. Allergiker müssen ihr Leben zukünftig nicht mehr nach kleinsten Allergenspuren in Nahrungsmitteln richten, und auch die ständige Bedrohung einer schweren anaphylaktischen Reaktion lässt sich weitgehend aufheben, was zu einer wesentlichen Besserung der Lebensqualität betroffener Personen beitragen wird.

17. Zusammenfassung

Allergene sind eine heterogene Gruppe von Stoffen, auf die Menschen bei entsprechender Disposition mit einer allergischen Immunantwort reagieren. Die bedeutendste Gruppe der Allergene stellen die in der vorliegenden Arbeit thematisierten Peptide und Proteine dar, üblicherweise mit einer Masse zwischen 10 und 70 kDa.

Es bestehen neben der Aminosäureaufnahme über verschiedenartige Aminosäuretransporter und der Di- bzw. Tripeptidaufnahme über den Peptidtransporter 1 verschiedene Möglichkeiten der aktiven und passiven Absorption größerer Peptide entlang des Intestinaltrakts – darunter die kürzlich entdeckte Route gemeinsam mit Chylomikronen oder die äußerst potente Aufnahme über den Rezeptor CD23.

Die Internalisierung von Allergenen ist auch in gesunden Individuen ein täglich stattfindender Prozess, mit dem der Organismus über die Zeit gelernt hat, umzugehen. Ein ständig wachsender Teil der Menschheit bildet jedoch gegenüber bestimmten Allergenen eine Hypersensibilität aus – es kommt zu teilweise lebensbedrohlichen Zuständen nach Aufnahme kleiner Allergenmengen. Warum der Großteil der Bevölkerung Nahrungsmittel problemlos tolerieren kann, während andere eine pathologische Immunreaktion ausbilden, bleibt eine spannende, bis heute nicht eindeutig geklärte Frage, wenn auch immer mehr Fortschritte auf diesem Gebiet gemacht werden. So geht man heute von einer multifaktoriellen Interaktion zwischen Umwelt und Mensch aus, die bei entsprechender genetischer und epigenetischer Konstellation zur Atopie führen kann.

Von besonderer Wichtigkeit für die Prävention sind der Zeitpunkt der Allergenbelastung über die Nahrung sowie der Kontakt mit Mikroorganismen, wobei speziell der Darmflora große Bedeutung zukommt. Eine adäquate Belastung durch bestimmte Umweltstimulanzen gemeinsam mit der Einführung von potentiell allergen wirkenden Nahrungsmitteln in die Säuglingsnahrung ab dem vierten Lebensmonat scheinen sich protektiv auszuwirken, was sich in einer Toleranz gegenüber absorbierten Molekülen äußert.

Die über die letzten Jahre gewonnenen Erkenntnisse über die Varianten der Peptidaufnahme und die an der Allergie beteiligten Immunmechanismen ermöglichen eine Reihe neuer Therapiemöglichkeiten, welche jedoch noch weiter erforscht werden müssen.

18. Summary

Allergens are a heterogeneous group of substances that people with a certain disposition react to with an allergic immune response. The most important examples of allergens are peptides and proteins, typically with a mass of 10-70 kDa, compiled as the central theme in this present work. In addition to amino acid uptake through various amino acid transporters and the uptake of di- or tripeptides through the Peptide Transporter 1, there are multifaceted possibilities of active and passive absorption of larger peptides along the intestinal tract, including the recently discovered route together with chylomicrons or the potent uptake via the receptor CD23.

The internalization of allergens, even in healthy individuals, is a common process the organism gradually has learned to deal with. An ever-growing part of the human population is, however, sensitized to certain allergens, sometimes leading to severe life-threatening conditions caused by the absorption of small amounts of allergen.

Why the majority of people can tolerate food easily while others develop pathological immune responses, remains a mystery that is still not clarified satisfyingly, even though there are progresses made perpetually concerning this theme. The current understanding of how allergy occurs is that there are multifactorial interactions between a person and its environment, which can result in atopy if there are corresponding genetic and epigenetic constellations. The timing of allergen exposure via food is of particular importance for prevention, as well as the contact with microorganisms, especially with the intestinal flora. Adequate exposure to certain environmental stimulants along with the introduction of potentially allergenic foods in the infant's diet, beginning

with the fourth month of life, appear to be protective, which leads to tolerance to absorbed molecules.

Present knowledge of the nature of peptide uptake and involved immune mechanisms leading to allergy enable a number of new treatment options that, however, need to be explored further.

19. Literaturverzeichnis

Allen CW, Campbell DE, Kemp AS: Food allergy: Is strict avoidance the only answer?; *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:415-422

Allergen Nomenclature, Internet: www.allergen.org (Zugriff: 10.3.2011)

Allergome, Internet: <http://www.allergome.org/> (Zugriff: 26.1.2012)

Al-Sadi R, Ye D, Dokladny K, Ma TY: Mechanism of IL-1 β -Induced Increase in Intestinal Epithelial Tight Junction Permeability; *J Immunol* 2008; 180:5653-5661

Amoli MM, Hand S, Hajeer AH, Jones KP, Rolf S, Sting C, Davies BH, Ollier WE: Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy; *Genes Immun* 2002;3(4):220-224

Asero R: Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients; *Clin Exp Allergy* 1998; 28:1368-1373

Asero R: How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003; 58(5):435-438

Baccarelli A und Bollati V: Epigenetics and environmental chemicals; *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(2):243-251

Belliveau PP: Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody; *Med Gen Med* 2005; 7(1):27

Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q: Vitamin D Deficiency as a Strong Predictor of Asthma in Children; *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 157(2):168-175

Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, Sampson HA: Effects of cooking methods on peanut allergenicity; *J Allergy Clin Immunol* 2001; 197(6):1077-1081

Berin MC, Kiliaan AJ, Yang P-C, Groot JA, Kitamura Y, Perdue MH: The Influence of Mast Cells on Pathways of Transepithelial Antigen Transport in Rat Intestine; *J Immunol* 1998; 161: 2561-2566

Boné J, Claver A, Guallar I, Plaza AM: Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment; *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37(1):36-42

Brandtzaeg P: Homeostatic impact of indigenous microbiota and secretory immunity; *Benef Microbes* 2010; 1(3):211-227; a

Brandtzaeg P: Food allergy: separating the science from the mythology; *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(7):380-400; b

Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST, Litonjua AA: Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica; *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(9):765-771

Bröer S: Amino Acid Transport Across Mammalian Intestinal and Renal Epithelia; *Physiol Rev* 2008; 88(1):249-286

Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P: Cow's milk protein allergy in children: a practical guide; *Italian Journal of Pediatrics* 2010; 36:5

Cameron HL und Perdue MH: Stress impairs murine intestinal barrier function: improvement by glucagon-like peptide-2; J Pharmacol Exp Ther 2005; 314(1):214-220

Caubet JC und Nowak-Wegrzyn A: Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome; Expert Rev Clin Immunol 2011; 7(3):317-327

Chehade M und Mayer L: Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities; J Allergy Clin Immunol 2005; 115(1):3-12

Cianferoni A und Spergel JM: Food Allergy: Review, Classification and Diagnosis; Allergy International 2009; 58:457-466

Cochrane S, Beyer K, Clausen M, Wjst M, Hiller R, Nicoletti C, Szepefalusi Z, Savelkoul H, Breiteneder H, Manios Y, Crittenden R, Burney P: Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy; Allergy 2009; 64(9):1246-1255

Commins SP und Platts-Mills TAE: Allergenicity of Carbohydrates and Their Role in Anaphylactic Events; Curr Allergy Asthma Rep 2010; 10(1):29-33

Dalal I; Binson I, Reifen R, Amitai Z, Shohat T, Rahmani S, Levine A, Ballin A, Somekh E: Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel; Allergy 2002; 57:362-365

Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, Burnett RT: The role of fungal spores in thunderstorm asthma; Chest 2003; 123(3):745-750

Dalmaso G, Nguyen HAT, Yan Y, Charrier-Hisamuddin L, Sitaraman SV, Merlin D: Butyrate transcriptionally enhances peptide transporter PepT1 expression and activity; PLoS One 2008; 3(6):e2476

Dalmaso G, Nguyen HTT, Charrier-Hisamuddin L, Yan Y, Laroui H, Demoulin B, Sitaraman SV, Merlin D: PepT1 mediated transport of the proinflammatory bacterial tripeptide I-Ala- γ -d-Glu-*meso*-DAP in intestinal epithelial cells; Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010; 299(3):G687-G696

D'Amato G, Cecchi L, D'Amato M, Liccardi G: Urban Air Pollution and Climate Change as Environmental Risk Factors of Respiratory Allergy: An Update; J Invest Allergol Clin Immunol 2010; 20(2):95-102

Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, Niphadkar PV: Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma; Lung India 2010; 27(2):66-71

Derossi D, Calvet S, Trembleau A, Brunissen A, Chassaing G, Prochiantz A: Cell internalization of the third helix of the Antennapedia homeodomain is receptor-independent; J Biol Chem 1996; 271(30):18188-18193

DesRoches A, Infante-Rivard C, Paradis L, Paradis J, Haddad E: Peanut allergy: is maternal transmission of antigens during pregnancy and breastfeeding a risk factor?; J Invest Allergol Clin Immunol 2010; 20(4): 289-294

Elmadfa I: European Nutrition and Health Report 2009, Wien 2009. Internet: http://www.univie.ac.at/enhr/downloads/enhrii_book.pdf (Zugriff: 10.11.2011)

Enrique E, Pineda F, Malek T, Barta J, Basagaña M, Tella R, Castelló JV, Alonso R, de Mateo JA, Cerdá-Trias T, San Miguel-Moncín Mdel M, Monzón S, García M, Palacios R, Cisteró-Bahíma A: Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo controlled study with a standardized hazelnut extract; *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(5):1073-1079

Faulkner-Hogg K, Hodge L, Swain A: Coeliac disease; *Aust Fam Physician* 2009; 38(10): 785-786

Förster C: Tight junctions and the modulation of barrier function in disease; *Histochem Cell Biol* 2008; 130:55-70

Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB: Recent advances in celiac disease; *World J Gastroenterol* 2011; 17(18): 2259-2272

Fujihashi K, Dohi T, Rennert PD, Yamamoto M, Koga T, Kiyono H, McGhee JR: Peyer's patches are required for oral tolerance to proteins; *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(6):331-3315

Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, Godfrey KM Cooper C, Princess Anne Hospital Study Group: Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes; *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(1):68-77

Galili U: The α -gal epitope and the anti-Gal antibody in xenotransplantation and in cancer immunotherapy; *Immunology and Cell Biology* 2005; 83:674-686

Garrod D: Desmosomes In Vivo; *Dermatol Res Pract* 2010; 2010:212439

Gerova VA, Stoyanov SG, Katsarov DS, Svinarov DA: Increased intestinal permeability in inflammatory bowel diseases assessed by iohexol test; *World J Gastroenterol* 2011; 17(12):2211-2215

Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E: Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides; *J Lipid Res* 2009; 50(1):90-97

Gilbert ER, Wong EA, Webb Jr KE: Board-invited review: Peptide absorption and utilization: Implications for animal nutrition and health; *J Anim Sci* 2008; 86:2135-2155

Greco L, Timpone L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Bouguerrà F, Cullufi P, Kansu A, Micetic-Turk A, Mišak Z, Roma E, Shamir R, Terzic S: Burden of celiac disease in the Mediterranean area; *World J Gastroenterol* 2011; 17(45):4971-4978

Green BG und Beezhold DH: Industrial Fungal Enzymes: An Occupational Allergen Perspective; *J Allergy* 2011; 20011:682574

Greer FR, Scott H, Sicherer SH, Burks AW: Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas; *Pediatrics* 2008; 121:183-191

Groschwitz BS, Hogan SP: Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis; *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(1):3-20

Hadley C: Food allergies on the rise? Determining the prevalence of food allergies, and how quickly it is increasing, is the first Step in tackling the problem; *EMBO Rep* 2006; 7(11):1080-1083

Hang C-H, Shi J-X, Li J-S, Wu W, Yin H-X: Alterations of intestinal mucosa structure and barrier function following traumatic brain injury in rats; *World J Gastroenterol* 2003; 9(12):2776-2781

Hansen K, Mangrio E, Lindström M, Rosvall M: Early exposure to secondhand tobacco smoke and the development of allergic disease in 4 year old children in Malmö, Sweden; *BMC Pediatr* 2010; 10:61

Hartsock A, Nelson WJ: Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton; *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778(3):660-669

Herce HD, Garcia AE, Litt J, Kane RS, Martin P, Enrique N, Rebolledo A, Milesi V: Arginine-rich peptides destabilize the plasma membrane, consistent with a pore formation translocation mechanism of cell-penetrating peptides; *Biophys J* 2009; 97(7):1917-1925

Ho MHK: Clinical Management of Childhood Food Allergy; *Medical Bulletin* 2007; Vol 12, No. 3

Hong X und Tsai H-J, Wang X: Genetics of food allergy; *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(6):770-776

Hrncir T, Stepankova R, Kozakova H, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H: Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice; *BMC Immunol* 2008; 9:65

Ikenouchi J, Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S, Tsukita S: Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells; *J Cell Biol* 2005; 171(6):939-945

Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K: Rush specific oral tolerance induction in school-age children with egg allergy: one year follow up; *Allergol Int* 2010; 59(1):43-51

IUIS/WHO: Allergen nomenclature. IUIS/WHO Allergen Nomenclature Subcommittee; *Bull World Health Organ* 1994; 72(5):797-806

Järvinen K-M, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA: Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy; *Allergy* 2007; 62:758-765

Jenkins JA, Griffiths-Jones S, Shewry PR, Breiteneder H, Mills EN: Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross-reactive allergens: an in silico analysis; *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1):163-170

Jung C, Hugot JP, Barreau F: Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine; *Int J Inflam* 2010; 2010:823710

Kamdar T et Bryce PJ: Immunotherapy in food allergy; *Immunotherapy* 2010; 2(3): 329-338

Keita AV, Gullberg E, Ericson AC, Salim SY, Wallon C, Kald A, Artursson P, Söderholm JD: Characterization of antigen and bacterial transport in the follicle-associated epithelium of human ileum; *Lab Invest* 2006; 86(5):504-616

Keljo DJ und Hamilton JR: Quantitative determination of macromolecular transport rate across intestinal Peyer's Patches; *Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1983; 224:G637-G644

Kessler R: Picky eaters; *Nature* 2011; Vol 479

Kneepkens CMF und Brand PLP: Clinical practice: Breastfeeding and the prevention of allergy; *Eur J Pediatr* 2010; 169:911-917

Komori Y, Aiba T, Sugiyama R, Nakai C, Kawasaki H, Kurosaki Y: Effects of capsaicin on intestinal cephalixin absorption in rats; *Biol Pharm Bull* 2007; 30(3):647-551

Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG: Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: Hypothesis-generating observations; *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2):414-415

Kotru M, Aggarwal S, Sharma S, Singh UR: Eosinophilic gastritis masquerading as gastric carcinoma; *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53(2): 380-382

Krug SM, Amasheh S, Richter JF, Milatz S, Günzel D, Westphal JK, Huber O, Schulzke JD, Fromm M: Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability; *Mol Biol Cell* 2009;20(16):3713-3724

Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E: High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases; *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(1 Pt 1):67-73

Lambert GP: Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects; *J Anim Sci* 2009; 87(14):E101-E108

Leung AYM, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR: Effect of Anti-IgE Therapy in Patients with Peanut Allergy; *N Engl J Med* 2003; 348:986-993

Li H, Nowak-Wegrzyn A, Charlop-Powers Z, Shreffler W, Chehade M, Thomas S, Roda G, Dahan S, Sperber K, Berin MC: Transcytosis of IgE-antigen complexes by CD23a in human intestinal epithelial cells and its role in food allergy; *Gastroenterology* 2006; 131(1):46-58

Li H, Chehade M, Liu W, Xiong H, Mayer L, Berin MC: Allergen-IgE complex trigger CD23-dependent CCL20 release from human intestinal epithelial cells; *Gastroenterology* 2007; 133(6):1950-1915

Li XM, Zhang TF, Huang CK, Srivastava K, Teper AA, Zhang L, Schofield BH, Sampson HA: Food Allergy Herbal Formula-1 (FAHF-1) blocks peanut-induced anaphylaxis in a murine model; *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4):639-646

Linneberg A: Hygiene hypothesis: wanted – dead or alive; *Int J Epidemiol* 2010; 39(1):313-314

Liu J, Ballaney M, Al-alem U, Quan C, Jin X, Perera F, Chen LC, Miller RL: Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo; *Toxicol Sci* 2008; 102(1):76-81

Liu X, Beaty TH, Deindl P, Huang SK, Lau S, Sommerfeld C, Fallin MD, Kao WH, Wahn U, Nickel R: Associations between specific serum IgE response and 6 variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study; *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(3):489-495

Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, D'Alfonse Y, Marcheggiano A, Federici T, Frediani S, Frediani T, Cucchiara S: Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation; *BMC Gastroenterol* 2011; 11:82

Mace OJ, Lister N, Morgan E, Shepherd E, Affleck J, Helliwell P, Bronk JR, Kellett GL, Meredith D, Boyd R, Pieri M, Bailey PD, Pettcrew R, Foley D: An energy supply network of nutrient absorption coordinated by calcium and T1R taste receptors in rat small intestine; *J Physiol* 2009; 587(Pt 1):195-210

Madani F, Lindberg S, Langel Ü, Futaki S, Gräslund: Mechanisms of Cellular Uptake of Cell-Penetrating Peptides; J Biophys 2011; 2011:414729

Maes T, Provoost S, Lanckacker EA, Cataldo DD, Vanoirbeek JA, Nemery B, Tournoy KG, Joos GF: Mouse models unravel the role of inhaled pollutants on allergic sensitization and airway inflammation; Respir Res 2010; 11:7

Mari A: When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools; Clin Exp Allergy 2008; 38(7):1089-1094

Marquet P, Barbot L, Planté A, Huneau JF, Gobert JG, Kapel N: Cryptosporidiosis induces a transient upregulation of the oligopeptides transporter (PepT1) activity in neonatal rats; Exp Biol Med (Maywood) 2007; 232(3):454-460

Mayor S und Pagano RE: Pathways of clathrin-independent endocytosis; Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8: 603-612

Mishra A: Mechanism of Eosinophilic Esophagitis; Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29(1):29-40

Motlekar NA, Fasano A, Wachtel MS, Youan BB: Zona occludens toxin synthetic peptide derivate AT1002 enhances in vitro and in vivo intestinal absorption of low molecular weight heparin; J Drug Target 2006; 14(5):321-329

Mrsny RJ, Brown GT, Gerner-Smidt K, Buret AG, Meddings JB, Quan C, Koval M, Nusrat A: A key claudin extracellular loop domain is critical for epithelial barrier integrity; Am J Pathol 2008; 172(4):905-915

Nguyen HAT, Dalmasso G, Powell KR, Yan Y, Bhatt S, Kalman D, Sitaraman SV, Merlin D: Pathogenic bacteria induce colonic PepT1 expression: an implication in host defense response; *Gastroenterology* 2009; 137(4):1435-1447

Nowak-Wegrzyn A: New Perspectives for Use of Native and Engineered Recombinant Food Proteins in Treatment of Food Allergy; *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27(1):105-127

Oezguen N, Zhou B, Negi SS, Ivanciuc O, Schein CH, Labesse G, Braun W: Comprehensive 3D-modeling of allergenic proteins and amino acid composition of potential conformational IgE epitopes; *Mol Immunol* 2008; 45(14):3740-3747

Pali-Schöll I, Herzog R, Wallmann J, Szalai K, Brunner R, Lukschal A, Karagiannis P, Diesner SC, Jensen-Jarolim E: Antacids and dietary supplements with an influence on the gastric pH increase the risk for food sensitization; *Clin Exp Allergy* 2010; 40(7):1091-1098

Peuhkuri K, Vapaatalo H, Korpela R: Even low-grade inflammation impacts on small intestinal function; *World J Gastroenterol* 2010; 16(9):1057-1062

Pilsner JR, Hu H, Ettinger A, Sánchez BN, Wright RO, Cantonwine D, Lazarus A, Lamadrid-Figueroa, Mercado-Gardía A, Téllez-Rojo MM, Hernández-Avila M: Influence of Prenatal Lead Exposure on Genomic Methylation of Cord Blood DNA; *Environ Health Perspect* 2009; 117(9):1466-1471

Prescott SL und Noakes PS: Maternal Smoking in Pregnancy: Do the Effects on Innate (Toll-Like Receptor) Function Have Implications for Subsequent Allergic Disease?; *Allergy Asthma Clin Immunol* 2007; 3(1): 10-18

Prescott SL und Saffery R: The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease; *Clin Epigenetics* 2011; 2(2): 223-232

Reich M, van Swieten PF, Sommandas V, Kraus M, Fischer R, Weber E, Kalbacher H, Overkleeft HS, Driessen C: Endocytosis targets exogenous material selectively to cathepsin S in live human dendritic cells, while cell-penetrating peptides mediate nonselective transport to cysteine cathepsins; *J Leukoc Biol* 2007; 81(4):990-1001

Sampson HA: Food allergy: When mucosal immunity goes wrong; *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:139-141

Schein CH, Ivanciuc O, Midoro-Horiuti T, Goldblum R M, Braun W: An Allergen Portrait Gallery: Representative Structures and an Overview of IgE Binding Surfaces; *Bioinformatics and Biology Insights* 2010; 4:113-125

Schwarze SR, Ho A, Vocero-Akbani A, Dowdy SF: In Vivo Protein Transduction: Delivery of a Biologically Active Protein into the mouse; *Science* 1999; 285:1569-1572

Shimakura J, Terada T, Saito H, Katsura T, Inui K: Induction of intestinal peptide transporter 1 expression during fasting is mediated via peroxisome proliferator-activated receptor alpha; *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291(5):G851-856

Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD: Genetics of peanut allergy: A twin study; *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(1 Pt 1):53-56

Sicherer SH: Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood; *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 3):1609-1616

Song Y, Qu C, Srivastava K, Yang N, Busse P, Zhao W, Li X-M: Food allergy herbal formula 2 protection against peanut anaphylactic reaction is via inhibition of mast cells and basophils; *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6):1208-1217

Spanier B, Lasch K, Marsch S, Benner J, Liao W, Hu H, Kienberger H, Eisenreich W, Daniel H: How the intestinal peptide transporter PEPT-1 contributes to an obesity phenotype in *Caenorhabditis elegans*; PLoS One 2009; 4(7):e6279

Srivastava KD, Kattan JD, Zou ZM, Li JH, Zhang L, Wallenstein S, Goldfarb J, Sampson AH, Li X-M: The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy; J Allergy Clin Immunol 2005; 115(1):171-178

Steel A, Nussberger S, Romero MF, Boron WF, Boyd CA, Hediger MA: Stoichiometry and pH dependence of the rabbit proton-dependent oligopeptide transporter PepT1; J Physiol 1997; 498(Pt3):563-569

Su RC, Becker AB, Kozyrski AL, Hayglass KT: Epigenetic regulation of established human type 1 versus type 2 cytokine responses; J Allergy Clin Immunol 2008; 121(1):57-63

Takahashi K: Interaction between the Intestinal Immune System and Commensal Bacteria and Its Effect on the Regulation of Allergic Reactions; Biosci Biotechnol Biochem 2010; 74(4):691-695

Terada T, Sawada K, Saito H, Hashimoto Y, Inui K-I: Functional characteristics of basolateral peptide transporter in the human intestinal cell line Caco-2; Am J Physiol 1999; 276(Pt1):G1435-G1441

The LEAP Study, Internet: <http://leapstudy.com/> (Zugriff: 10.2.2011)

The EAT Study, Internet: <http://www.eatstudy.co.uk/> (Zugriff: 16.1.2012)

Thu FG, Kandimalla ER, Yu D, Agrawal S: Oral administration of a synthetic agonist of Toll-like receptor 9 potentially modulates peanut-induced allergy in mice; *J allergy Clin Immunol* 2007; 120(3):631-637

Tighe H, Takabayashi K, Schwartz D, Van Nest G, Tuck S, Eiden JJ, Kagey-Sobotka A, Creticos PS, Lichtenstein LM, Spiegelberg HL, Raz E: Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity; *J Allerg Clin Immunol* 2000; 106(1):124-134

Torres F, das Graças M, Melo M, Tosti A: Management of contact dermatitis due to nickel allergy: an update; *Clin Cosmet Investiq Dermatol* 2009; 2:39-48

Tu Y und Perdue MH: CD23-mediated transport of IgE/immune complexes across human intestinal epithelium: role of p38 MAPK; *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291(3):G532-G538

Tünnemann G, Martin RM, Haupt S, Patsch C, Edenhofer F, Cardoso MC: Cargo-dependent mode of uptake and bioavailability of TAT-containing proteins and peptides in living cells; *FASEB J.* 2006; 20(1):1775-1784

University of Nebraska-Lincoln, Internet: <http://www.allergenonline.org/> (Zugriff: 10.3.2011)

Van Itallie CM, Holmes J, Bridges A, Gookin JL, Coccaro MR, Procor W, Colegio OR, Anderson JM: The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2; *J Cell Sci* 2008;121(Pt3):298-305

Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, Clark S, Mullins RJ, Camargo CA Jr: Season of birth and food allergy in children; *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(4):307-313

Vogelsang H: Zöliakie; Journal für Gastroenterologische und hepatische Erkrankungen 2009; 7(1): 10-14

Vuillermin PJ, Ponsonby AL, Saffery R, Tang ML, Ellis JA, Sly P, Holt P: Microbial exposure, interferon gamma gene demethylation in naïve T-cells, and the risk of allergic disease; Allergy 2009; 64(3):348-353

Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, Stewart GA, Taylor GW, Garrod DR, Cannell MB, Robinson C: Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions; J Clin Invest 1999; 104(1):123-133

Wang Y, Ghoshal S, Ward M, de Villiers W, Woodward J, Eckhardt E: Chylomicrons Promote Intestinal Absorption and Systemic Dissemination of Dietary Antigen (Ovalbumin) in Mice; PLoS ONE 2009; 4(12):e8442

Wang J und Sampson HA: Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment; Allergy Asthma Immunol Res 2009; 1(1):19-29

Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeil G, Wijga AH, Abou El-Magd W, Turner SW, Helms PJ, Seaton A: Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children; Thorax 2007; 62(9): 773-779

Wjst M und Hyppönen E: Vitamin D serum levels and allergic rhinitis; Allergy 2007; 62(9):1085-1086

Woo JG, Assa'ad A, Heizer AB, Bernstein JA, Hershey GK: The -159C→T polymorphism of CD14 is associated with nonatopic asthma and food allergy; J Allergy Clin Immunol 2003; 112(2):438-444

Yang PC, Berin MC, Yu LCH, Conrad DH, Perdue MH: Enhanced intestinal transepithelial antigen transport in allergic rats is mediated by IgE and CD23 (FcεRII); *J Clin Invest* 2000; 106(7):879-886

Yang PC, Jury J, Söderholm J, Sherman, P, McKay D, Perdue M: Chronic Psychological Stress in Rats Induces Intestinal Sensitization to Luminal Antigens; *American Journal of Pathology* 2006; 168:104-114

Yu LCH, Montagnac G, Yang P-C, Conrad D, Benmerah A, Perdue M: Intestinal epithelial CD23 mediates enhanced antigen transport in allergy: evidence for novel splice forms; *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285:G223-G234

Yu LC: The Epithelial Gatekeeper Against Food Allergy; *Pediatr Neonatal* 2009; 50(6):247-254

Yu LC: Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity; *J allergy (Cairo)* 2011; 2012:596081

Ziegler TR, Fernández-Estívariz C, Gu LH, Bazargan N, Umeakunne K, Wallace TM, Diaz EE, Rosado KE, Pascal RR, Galloway JR, Wilcox JN, Leader LM: Distribution of the H⁺/peptide transporter PepT1 in human intestine: up-regulated expression in the colonic mucosa of patients with short-bowel syndrome; *Am J Clin Nutr* 2002; 75(5):922-930

Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Bolte G, von Berg A, Diez U, Borte M, Herbarth O, Wichmann H-E, Heinrich J: Timing of Solid Food Introduction in Relation to Atopic Dermatitis and Atopic Sensitization: Results From a Prospective Birth Cohort Study; *Pediatrics* 2006; 117: 401

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Lukas Benjamin Galle

Geburtsdatum: 8.1.1985

Geburtsort: Wien

Nationalität: Österreich

Schulische Ausbildung

1992 -1996 Volksschule Nymphengasse, Wien

1996 – 2004 Realgymnasium Rosasgasse, Wien

Universitäre Ausbildung

Ab Wintersemester 2004 Ernährungswissenschaften an der Universität Wien